

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1980 - N° 379

**LE FACTEUR HEPATOTROPHIQUE PORTAL
D'ORIGINE PANCREATIQUE
ANALYSE CRITIQUE
DES TRAVAUX EXPERIMENTAUX
ET DES APPLICATIONS CLINIQUES**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 14 Octobre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bruno GERBAUD

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 30 Juillet 1949

à CHEF-BOUTONNE (Deux-Sèvres)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTÉ DE MÉDECINE LYON-SUD

Année 1966 - 71- 879



LE FACTEUR HEPATOTROPHIQUE PORTAL
D'ORIGINE PANCREATIQUE

ANALYSE CRITIQUE
DES TRAVAUX EXPERIMENTAUX
ET DES APPLICATIONS CLINIQUES

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

et soutenue publiquement le 14 Octobre 1966

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bruno GERBAUD

né le 10 Mars 1938 à Lyon

et le 30 Juillet 1949

https://archive.org/details/IA41554207_0040

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1980 - N° 379

**LE FACTEUR HEPATOTROPHIQUE PORTAL
D'ORIGINE PANCREATIQUE
ANALYSE CRITIQUE
DES TRAVAUX EXPERIMENTAUX
ET DES APPLICATIONS CLINIQUES**



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 14 Octobre 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bruno GERBAUD

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 30 Juillet 1949

à CHEF-BOUTONNE (Deux-Sèvres)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDICINE LYON-SUD

Année 1980 - N° 379

LE FACTEUR HEPATOTROPHIQUE PORTAL
D'ORIGINE PANCREATIQUE

ANALYSE CRITIQUE
DES TRAVAUX EXPERIMENTAUX
ET DES APPLICATIONS CLINIQUES



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 14 Octobre 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bruno GERBAUD

Docteur en Médecine des Sciences de Lyon

né le 30 Juillet 1949

A CHEF-BOUTONNE (Deux-Sèvres)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON I.

Président honoraire : M. le Professeur J. BOIDIN.

Président : M. le Professeur D. GERMAIN.

Premier Vice-Président : M. le Professeur M. DUFAY.

Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN, M.A.

Troisième Vice-Président : Melle ECHALLON, étudiante.

Secrétaire Général de l'Université : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL

U.E.R. de Médecine LYON-NORD

U.E.R. de Médecine LYON-SUD

U.E.R. Faculté de Pharmacie

U.E.R. de Techniques de Réadaptation

U.E.R. de Biologie Humaine

U.E.R. E.P.S.

U.E.R. Faculté d'Odontologie de Lyon

U.E.R. de Mathématiques

U.E.R. de Physique

U.E.R. de Chimie et Biochimie

U.E.R. des Sciences de la Nature

U.E.R. de Sciences Physiologiques

U.E.R. de Physique Nucléaire

I.U.T. I

I.U.T. II

Observatoire de Lyon

U.E.R. de Mécanique

M. le Professeur Paul ZECH

M. le Professeur René MORNEX

M. Yves MINAIRE, M.C.A.

M. le Professeur Jean NORMAND

M. le Professeur C.A. BIZOLLON

M. le Professeur Alain MORGON

M. Jean-Pierre REVILLARD, M.C.A.

M. Albert MILLON, Prof. d'E.P.S.

M. le Professeur Jean PARRET

M. le Professeur Philippe PICARD

M. le Professeur Jean DELMAU

Madame Annick VARAGNAT, M.A.

M. le Professeur Yves LEMOIGNE

Melle le Professeur J.F. WORBE

M. le Professeur Mark GUSAKOW

M. le Professeur Albert VILLE

M. J. GALLET, Directeur ENSAM

M. G. MONNET, Astronome Adjoint

Melle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs	AIMARD Gilbert	Neurologie
	ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Clinique Urologique
	COLOMB Daniel	Dermatologie
	FAVRE GILLY Jean	Hématologie
	GILLY Robert	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du 1er âge
	GUILLEMEN Georges	Clinique Chirurgicale
	GUINET Paul	Clinique Endocrinologique
	LATARJET Michel	Chirurgie Générale
	LOUISOT Pierre	Biochimie Générale et Médicale
	MAYER Marcel	Cancérologie
	MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
	MORET Robert	Biophysique
	NORMAND Jean	Cardiologie
	NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
	PINET Edouard	Radiologie
	ROBERT Jacques	Génétique Médicale
	SITE Jean	Mathématiques-Statistiques- Informatique
	TOLOT Jean-François	Médecine Interne- Médecine du Travail

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs	BOUVIER Maurice	Rhumatologie
	CROISILLE Marc	Radiologie
	DUBOIS Paul	Histologie
	LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
	PALLARD Pierre	Médecine Interne
	PERRIN FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
	TERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire
	TETE Roger	Médecine Interne
	TRILLET Marc	Neurologie

MAITRE DE CONFERENCES AGREGES

Mrs	BANSSILLON Vincent	Réanimation
	BERARD Philippe	Chirurgie Générale
	BERTRAND Jean-Louis	Maladies Infectieuses
	CABANAC Michel	Physiologie
	DAVID Michel	Pédiatrie
	DE VILLARD Régis	Pédo-Psychiatrie
	DUCLAUX Roland	Physiologie
	FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie
	GERARD Jean-Pierre	Radiologie
	HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
	JEANNEROD Marc	Médecine et Chirurgie Expérimenta- les

MEMBERS LIST

MEMBERS LIST

Mr. [Name]
[Address]
[City]
[State]
[Zip]

Mr. [Name]
[Address]
[City]
[State]
[Zip]

MEMBERS LIST

Mr. [Name]
[Address]
[City]
[State]
[Zip]

Mr. [Name]
[Address]
[City]
[State]
[Zip]

MEMBERS LIST

Mr. [Name]
[Address]
[City]
[State]
[Zip]

Mr. [Name]
[Address]
[City]
[State]
[Zip]

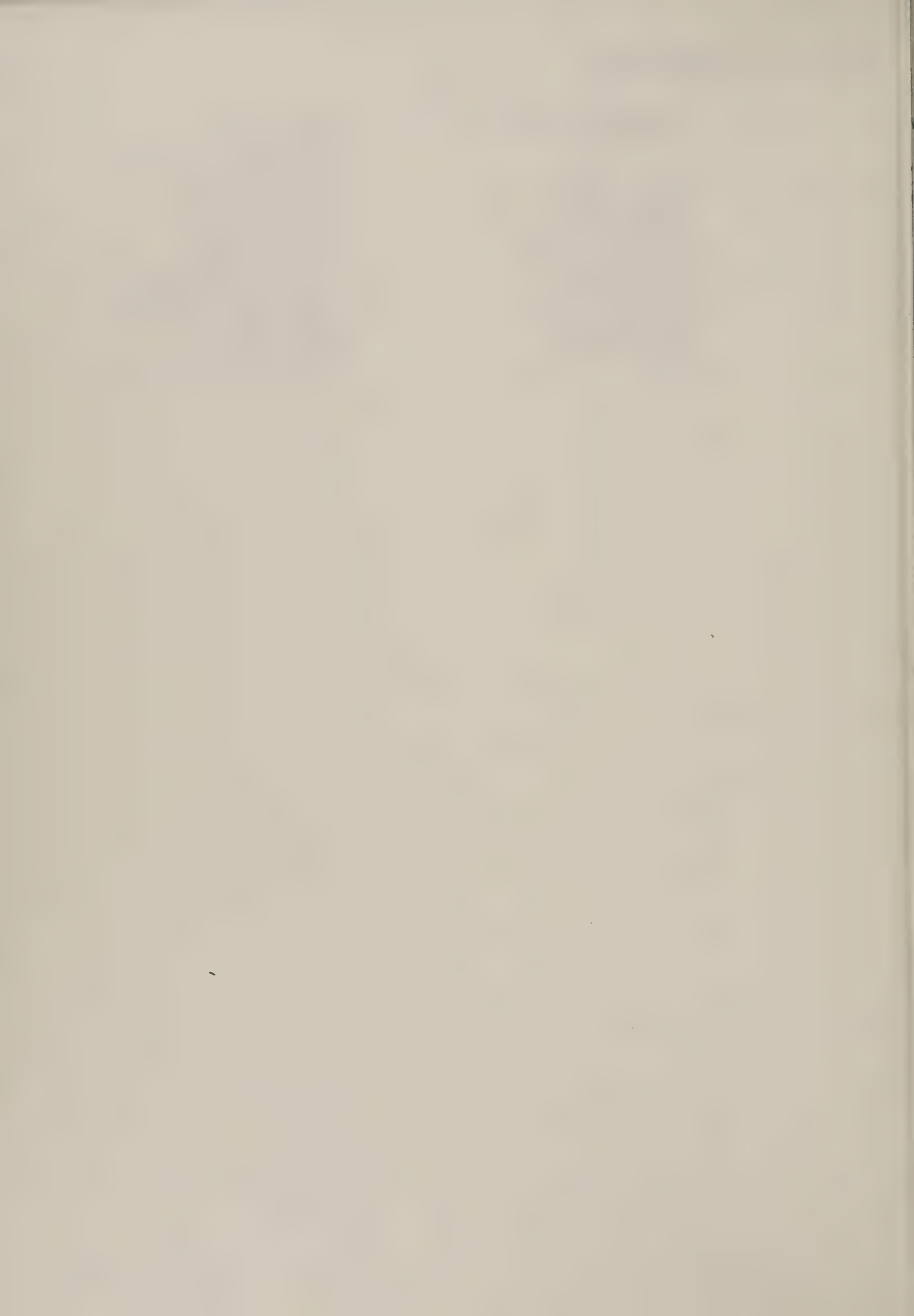
MAITRE DE CONFERENCES AGREGES
=====

Mrs JOUVENCEAUX André
 LAIR Jacques

 LEVRAT Roger
 LOMBARD PLATET Roger
 MICHEL Albert
 REBOUILLAT Jacques
 RICHARD Michel
 ROCHET Michel
 THOULON Jean-Marie
 TOUBOUL Paul
 TOURAINE Roger
 TREPPO Christian

Hémobiologie
Stomatologie-Chirurgie
Maxillaire
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Anesthésiologie
Chirurgie Générale
Biochimie Générale et Médicale
Anatomie Pathologique
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Néphrologie
Hépat-Gastro-Entérologie

oo00oo



Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur Y. ROCHET

Assesseurs : Monsieur le Docteur J.H. NEIDHART (M.C.A.)

Monsieur le Docteur J.M. DUBERNARD (M.C.A.)

Monsieur le Docteur J. BEAULIEUX (M.C.A.)

Monsieur le Docteur M. POUYET (M.C.A.)



. A MES PARENTS,

*Ils sont Amour et Liberté.
Auprès d'eux, ma vie a trouvé son sens.*

. A CAROLE avec mon amour.

. A MES SŒURS ET FRÈRES,

*Leur joie de vivre et leur chaleur ont entouré
mon enfance et nous entraînent toujours vers un
même idéal.*

. A MES BELLES-SŒURS ET BEAUX-FRÈRES

. A MES 13 NIECES ET NEVEUX

. A ELIZABETH, CHRISTIAN ET TOUS LES CÔPAINS
DE LA CROIX-ROUSSE ET DU BOUT DU MONDE.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR YVES ROCHET

- chirurgien des Hôpitaux -

Au cours d'un semestre accompli dans son service,
nous avons eu la chance de profiter de la clarté de son
enseignement et d'apprécier la sécurité de son geste opératoire.

Sachant qu'il a longtemps pratiqué la chirurgie
générale avant de prendre la tête de la Gynécologie lyonnaise,
et connaissant la sûreté de son jugement et la diversité de
ses connaissances, nous nous sommes permis de lui demander de
juger ce travail.

Nous voudrions le remercier à cette occasion de sa
constante gentillesse et du soutien qu'il a su nous prodiguer.



A NOS JUGES

=====

Monsieur le Professeur Agrégé J. H. NEIDHARDT

Le don de la parole, la profondeur et l'étendue de ses connaissances, mises au service d'une intelligence et d'une sensibilité hors du commun, en font un enseignant espéré de tous.

Nous sommes particulièrement heureux de pouvoir travailler à ses côtés et de bénéficier ainsi de sa grande expérience en chirurgie d'urgence, de son enthousiasme communicatif et de sa constante générosité.

Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail et le prions de bien vouloir excuser un sujet qui heurtera en lui l'ami des bêtes, mais, nous le savons aussi et davantage, l'ami des hommes.



Monsieur le Professeur Agrégé J. M. DUBERNARD

Pionnier des transplantations pancréatiques,
il connaît bien les joies et les difficultés de la
chirurgie expérimentale.

Le sérieux et l'efficacité avec lesquels il
a su organiser la réalisation des transplantations
rénales, restent pour nous un exemple et un espoir.

Au cours des quelques mois passés auprès de
lui, nous nous sommes laissés entraîner par sa joie
de vivre et son tonus chirurgical.

Nous sommes heureux de le compter parmi nos
juges.



Monsieur le Professeur Agrégé J. BAULIEUX

Nous avons tout de suite été charmé par sa constante bonne humeur et sa profonde gentillesse.

Après quelques mois passés à ses côtés, nous étions séduit par le bouillonnement de ses idées, son ignorance de la fatigue, l'audace et la clarté de son geste opératoire.

Passionné de chirurgie hépatique et portale, il connaît parfaitement le sujet de cette étude, et nous serons particulièrement attentif à son jugement que nous savons constructif.

Nous tenons à lui exprimer ici notre reconnaissance et notre amical attachement.



A notre Maître le Docteur M. POUVET

Chirurgien des Hôpitaux

Il est la source de ce travail. Depuis de nombreuses années, il a mené avec génie, passion et désintéressement des recherches qui nous ont enthousiasmé.

Tout au long de l'élaboration de ce travail, nous avons pu entrevoir l'étendue et la précision de ses connaissances, fruits d'une volonté et d'une capacité de travail qui ont toujours forcé l'admiration.

Sa profonde honnêteté, et la chaleur de son soutien nous ont beaucoup touché.

Sa parfaite maîtrise de l'acte chirurgical et l'éclectisme de son savoir font qu'à la fierté d'être son élève s'ajoute la sécurité de pénétrer ainsi au sein d'une grande Ecole de chirurgie.



A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

- . Monsieur le Professeur M. DARGENT (+)
- . Monsieur le Docteur C. CHASSAGNON
- . Monsieur le Professeur G. ARNULF
- . Monsieur le Professeur F. TOLOT
- . Monsieur le Professeur F. FREYCON
- . Monsieur le Professeur M. PLAUCHU

INTERNAT

- . Monsieur le Professeur J. CUILLERET
- . Monsieur le Professeur H. LIARAS
- . Monsieur le Professeur Agrégé J.H. NEIDHARDT
- . Monsieur le Professeur Agrégé A. MORIN
- . Monsieur le Docteur M. POUYET
- . Monsieur le Professeur V. ROCHET
- . Monsieur le Professeur Agrégé A. BREMONT
- . Monsieur le Professeur P. MAILLET
- . Monsieur le Professeur Agrégé J. BAULIEUX
- . Monsieur le Professeur J. PERRIN
- . Monsieur le Professeur Agrégé J.P. ARCHIMBAULT
- . Monsieur le Professeur Agrégé J.M. DUBERNARD
- . Monsieur le Professeur Agrégé P. MIKAELOFF
- . Monsieur le Professeur H. VIARD
- . Monsieur le Professeur Agrégé M. DAVID
- . Monsieur le Professeur Agrégé J.P. FAVRE.



. Au Docteur C. DUMEAU

Chirurgien à NIORT (Deux-Sèvres)

*Il a su me séduire par la chaleur de son accueil et
l'élégance de son geste chirurgical.*

. Au Docteur P. WEISS

Chirurgien à RUHENGARI (RWANDA)

Il a guidé mes premiers gestes avec indulgence et affection.

. A Monsieur le Professeur VIARD, à Michel DAVID et à tout le service de
Chirurgie I de l'Hôpital du Bocage de Dijon

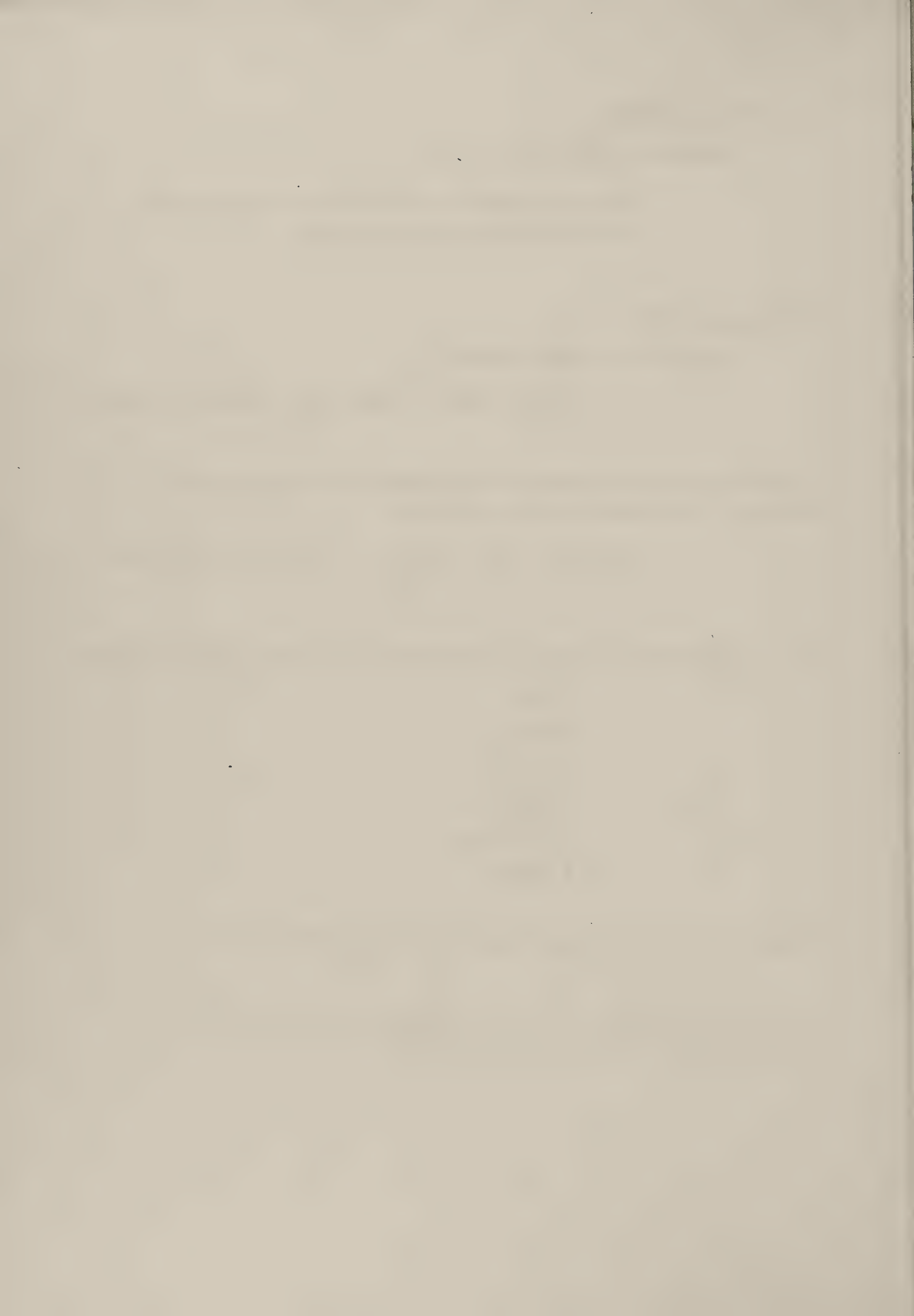
*La chaleur de leur accueil et la qualité de leur travail
resteront pour moi un modèle.*

. Aux assistants qui ont éclairé mon internat de leur amitié et de leur humour

- P. PICQ
- M. BRUN
- M. TREBOUX
- J.L. PEIX
- Y. ROMAN
- P. VAN HAECKE
- R. BRENOT

. A toute l'équipe de chirurgie expérimentale de l'INSA de LYON.

. A tous les petits chiens (+) qui ont participé avec plus ou moins
d'enthousiasme à l'élaboration de ce travail.



LE FACTEUR PORTAL HEPATOTROPHIQUE PANCREATIQUE

Analyse critique des travaux expérimentaux
et des applications cliniques

P L A N

INTRODUCTION

PREMIER CHAPITRE : LES EXPERIMENTATIONS DE BASE

A - Les données expérimentales

I - Le Rôle qualitatif du sang portal

1 - Montage de Goodrich et Welch

2 - Apport des travaux de Marchioro

a) Transplantations hétérotopiques

b) Transpositions porto-caves

3 - Effets des shunts portocaves lors d'une transplantation
hétérotopique

II - Origine pancréatique du facteur hépatotrophique portal

III - Identification du facteur pancréatique

Le rôle de l'Insuline

B - Analyse critique de ces premiers résultats

CHAPITRE II : ROLE DU FACTEUR HEPATOTROPHIQUE DANS LE MAINTIEN DE L'INTEGRITE HEPATIQUE

. Rappel Physiologique

- L'action de l'insuline au niveau du foie
- Les implications du facteur hépatotrophique dans le diabète sucré
- Ses implications lors des transplantations pancréatiques.

I - LES DERIVATIONS PORTO - CAVES

A - Les données expérimentales

- 1) la fistule d'Eck
- 2) Les dérivations porto-caves sélectives
- 3) Les différentes dérivations porto-caves expérimentales

. Anastomoses porto-caves partielles

- A. mésentérico - cave
- A. mésentérico - cave + pancréatectomie
- A. pancréatico - mésentérico - cave
- A. gastro - spléno - mésentérico - cave

. Transpositions porto - systémiques

- T. porto - cave
- T. porto - rénale

. Les artérialisations portales

Conclusion : rôle respectif de l'insuline et du débit portal

B - Les applications cliniques

1) Les particularités anatomiques et physiologiques des dérivations portales chez l'homme

- + les aspects anatomiques
- + les conséquences de la cirrhose hépatique
 - altérations vasculaires hépatiques
 - les remaniements architecturaux.
- + les complications spécifiques des dérivations portales
 - . l'atrophie hépatique
 - . la déchéance fonctionnelle du foie
 - . l'encéphalopathie porto-cave
- + la recherche du shunt idéal ?

2) Analyse des principales dérivations porto-systémiques

- + les shunts conventionnels
 - . A. Porto-cave termino-latérale
 - . les A. porto-systémiques latérales
 - A. porto-cave latéro latérale
 - A. spléno-rénales
 - A. mésentérico-cave.
- + les dérivations récentes
 - . les dérivations porto-systémiques sélectives
 - le shunt spléno-rénal distal
 - le shunt Coronaro-cave
 - . les anastomoses calibrées

. les artérialisations mesurées du segment hépatique du tronc porte après A.P.C.T.L.

- détermination des débits
- différentes modalités techniques
- Indications et résultats

3) Proposition de protocole

II - LES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES HETEROTOPIQUES

A - Etude expérimentale

1) Foie de l'hôte intact

2) Foie de l'hôte seulement privé de tout ou d'une partie du sang portal

. Privation purement qualitative

. Privation quantitative

- totale

- partielle

3) Foie de l'hôte handicapé

a) Transplant bénéficiant de la totalité du sang portal

b) Transplant bénéficiant d'une partie seulement du sang portal

c) Transplant à revascularisation purement systémique.

4) Valeur de remplacement total de la transplantation hétérotopique

Conclusions

B - Applications cliniques des transplantations hétérotopiques

- 1) Les Avantages de la transplantation hétérotopique
- 2) Les Aléas des transplantations hétérotopiques
 - a) ses principales contrindications
 - b) les difficultés techniques
 - b-1) problème de place du greffon
 - b-2) problème de revascularisation du greffon
 - . alimentation artérielle
 - . vidange cave
 - . alimentation portale
 - b-3) le drainage biliaire
- 3) Les Principales indications éventuelles
 - a) Les Affections dégénératives chroniques
 - a-1) Atrésie des voies biliaires
 - a-2) Cirrhose hépatique
 - a-3) Hépatite virale d'évolution cirrhogène
 - b) L'Hépatite Fulminante
 - c) Les Affections métaboliques

CHAPITRE III : LA REGENERATION HEPATIQUE

- 1 - Caractères généraux de la Régénération
- 2 - Caractères anatomiques
- 3 - Caractères biochimiques
- 4 - Approche théorique du contrôle de la Régénération

I - LE ROLE DU PANCREAS

- A - Les dérivations porto-hépatiques
- B - Les éviscérations expérimentales
- C - Les études in vitro

II - LES FACTEURS EXTRA - PANCREATIQUES

- 1 - hypothèse de la masse critique
- 2 - théorie du flux sanguin
- 3 - le rôle du foie
- 4 - les facteurs portaux non pancréatiques
- 5 - les autres facteurs stimulant la Régénération
- 6 - Les facteurs inhibiteurs

Conclusions

EPILOGUE

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

Le foie est un organe doué, dans les conditions physiologiques, d'une remarquable stabilité anatomique et fonctionnelle, et, sa capacité de régénération après destruction d'une partie de son parenchyme est connue depuis fort longtemps. Aussi, progressivement, s'est donc précisée l'idée d'un stimulus spécifique réglant en permanence cet état de stabilité dynamique, à la fois morphologique et métabolique du foie, c'est-à-dire l'idée d'un FACTEUR HEPATO-TROPHIQUE.

Il y a plus d'un siècle que l'expérimentation chirurgicale a permis de mettre en évidence le rôle quantitatif tout à fait particulier de la vascularisation portale, mais il n'y a que 25 ans que les pionniers des transplantations hépatiques hétérotopiques expérimentales ont magistralement prouvé le rôle qualitatif du sang d'origine splanchnique vis à vis du parenchyme hépatique (Goodrich et Welch, 1956) (80).

Par la suite, diverses études expérimentales ont démontré l'origine pancréatique de ce facteur portal (M. Pouyet, 1975) et enfin ont amené à proposer l'insuline comme principal facteur hépatotrophique (Starzl, 1975).

En fait, de nombreuses questions restent à débattre :

- Quel rôle ce facteur hépatotrophique joue-t-il dans le maintien de l'intégrité anatomique et fonctionnelle du foie ?
- Les différentes études expérimentales concernant les anastomoses porto-caves et les transplantations hépatiques hétérotopiques confirment-elles l'importance de ce facteur pancréatique, et permettent-elles d'en tirer des conclusions utiles en clinique humaine ?

- La régénération hépatique n'est-elle qu'un cas particulier, extrême, du maintien de l'intégrité hépatique, et le contrôle de la structure, de la multiplication et de la fonction de la cellule hépatique est-il, le fait de ce seul facteur hépatotrophique ou obéit-il, dans ce cas là, à des phénomènes plus complexes ?

En somme, le concept " hépatotrophique " correspond-il à une réalité, à un facteur qu'il est possible d'identifier et d'isoler, ou bien, ne recouvre-t-il qu'un ensemble de phénomènes dont l'action hépatotrophique ne serait que la conséquence d'une stimulation non spécifique de l'activité hépatique ?

- oOo -

CHAPITRE I

LES EXPERIMENTATIONS DE BASE

Entièrement reposée par les premières constatations sur les transplantations hépatiques hétérotopiques expérimentales, la recherche du facteur hépatotrophique a été marquée par trois étapes principales :

- la mise en évidence du rôle qualitatif du sang portal,
- l'origine pancréatique de ce facteur,
- son identification à l'Insuline.

A - LES DONNEES EXPERIMENTALES

=====

I - LE ROLE QUALITATIF DU SANG PORTAL :

1 - Montage de Goodrich-Welch (80) :

En 1956, Goodrich-Welch réalisent les premières transplantations hétérotopiques expérimentales.

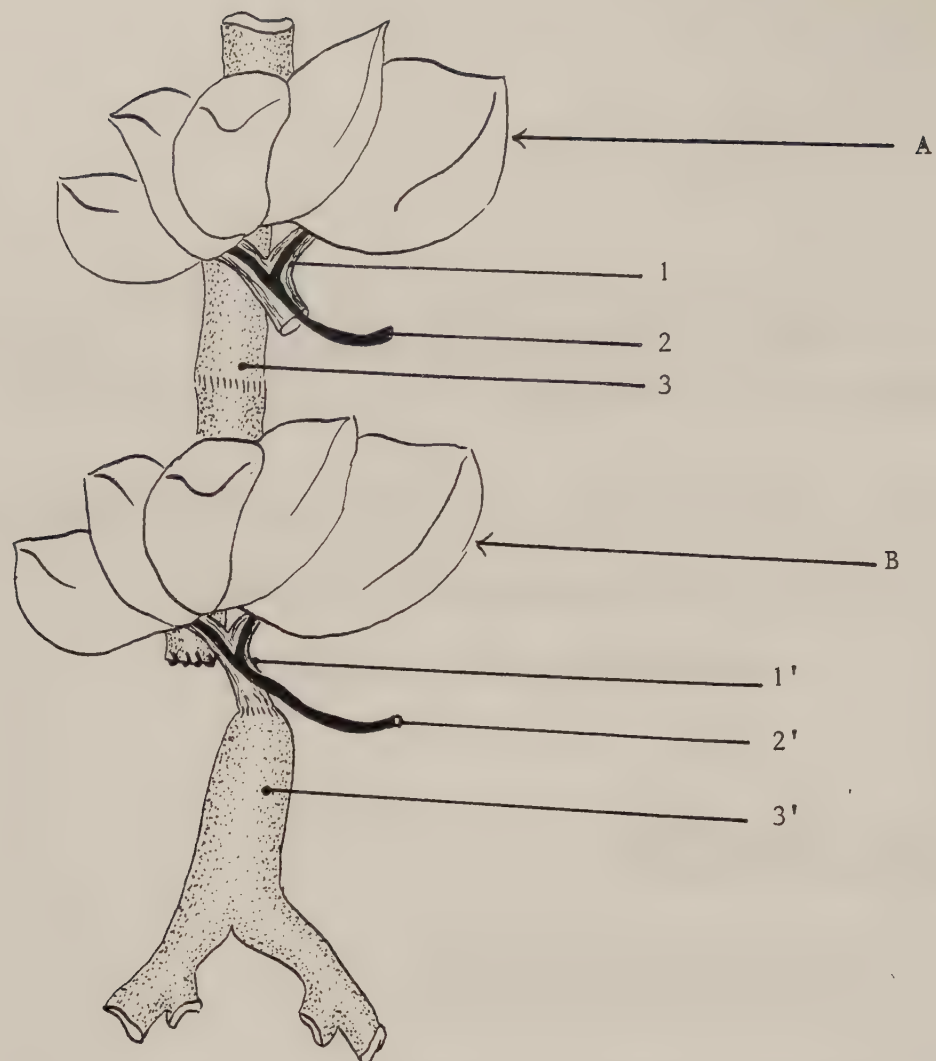
- Leur montage, le plus fréquemment utilisé, interpose le greffon sous le foie receveur, sa vascularisation étant assurée par :

- . sa veine porte anastomosée en termino-terminale à la veine cave inférieure du receveur,
- . son artère hépatique branchée sur l'aorte du receveur.

La veine cave sus-hépatique anastomosée à la veine cave du receveur assurant le drainage sanguin (cf. schéma 1).

- Les résultats :

Sur 49 transplantations, 21 ont survécu au moins 5 jours, le succès technique étant authentifié par une sécrétion biliaire du greffon.



GOODRICH - WELCH - 1956 : Un greffon ne recevant que du sang systémique s'atrophie constamment.

A = Foie du receveur

B = Greffon

1 et 1' : Veine Porte

2 et 2' : Artère hépatique

3 et 3' : Veine Cave inférieure

Toutefois, les auteurs observent constamment une chute, puis un arrêt de cette sécrétion vers le cinquième jour, et une atrophie, puis une nécrose du greffon, les survies ne dépassant pas le septième jour. Par ailleurs, les cinq essais d'hépatectomie du receveur se sont soldées par des échecs.

- L'interprétation de ces résultats par les auteurs avait essentiellement fait intervenir le rejet immunologique du greffon pour expliquer son atrophie.

En fait, à postériori, ces observations montrent que le sang veineux systémique ne peut remplacer le sang d'origine portale. Ce dernier a donc des qualités spécifiques, indispensables à la survie du tissu hépatique. Ces premières constatations sont, bien sûr, sujettes à critiques en raison des trop courtes durées de survie, mais d'autres auteurs (Leger 115 - Marchioro 145 et Thomford 238) reprenant le montage de Goodrich et Welch ont obtenu, grâce à un traitement immuno supprimeur des survies plus intéressantes qui ont permis de confirmer ces premiers résultats et de les considérer comme définitivement acquis.

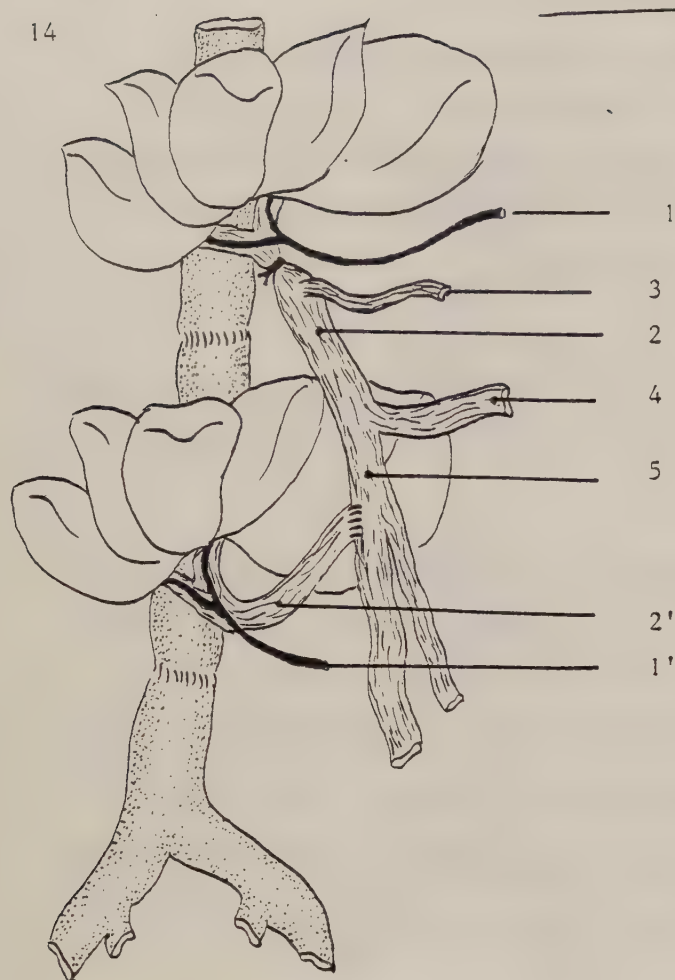
2 - L'apport des travaux de Marchioro :

Ce rôle primordial du sang portal a été précisé par Marchioro à l'aide des transplantations hétérotopiques (Marchioro, 145) et des transpositions porto-caves partielles (Marchioro, 146). Par la suite, ces constatations expérimentales ont été complétées par la réalisation de Transplantations hétérotopiques avec anastomose porto-cave chez le receveur.

a) Etude des impératifs physiologiques lors des transplantations hépatiques hétérotopiques :

- L'auteur réalise, chez le chien, deux montages différents :

- . Dans le groupe 1, le foie auxiliaire est interposé sur le trajet de la veine cave inférieure, sa veine porte est anastomosée en termino-latérale sur la veine mésentérique supérieure du receveur. Une ligature du tronc-porte de celui-ci en aval de son dernier affluent permet de dériver



Groupe 1 :

- . le foie de l'hôte ne reçoit que du sang artériel; il s'atrophie.
- . le greffon reçoit du sang artériel et la totalité du sang portal; il s'hypertrophie.

1 et 1' : art. hépatique

3 et 3' : Veine Porte

2 : Veine pancréatico-duodénale

4 : Veine gastro-splénique

5 : Veines mésentériques



Groupe 2 :

- . le foie de l'hôte recevant le sang duodénopancréatique et gastro-splénique reste normal.
- . le greffon recevant le sang mésentérique s'atrophie.

vers le greffon la totalité du sang portal, les deux foies recevant par ailleurs une vascularisation artérielle. Les chiens survivants après deux mois ont subi une hépatectomie de leur foie propre.

- . Dans le groupe 2, le montage est identique, mais la ligature portale est alors placée immédiatement après le confluent mésentérique, partageant ainsi le flux portal en deux contin-
gents d'importance comparable :

- + une partie issue des veines pancréatico-duodénale et gastro-splénique ira rejoindre le foie du receveur,
- + alors que le sang issu des veines mésentériques ira vasculariser le greffon.

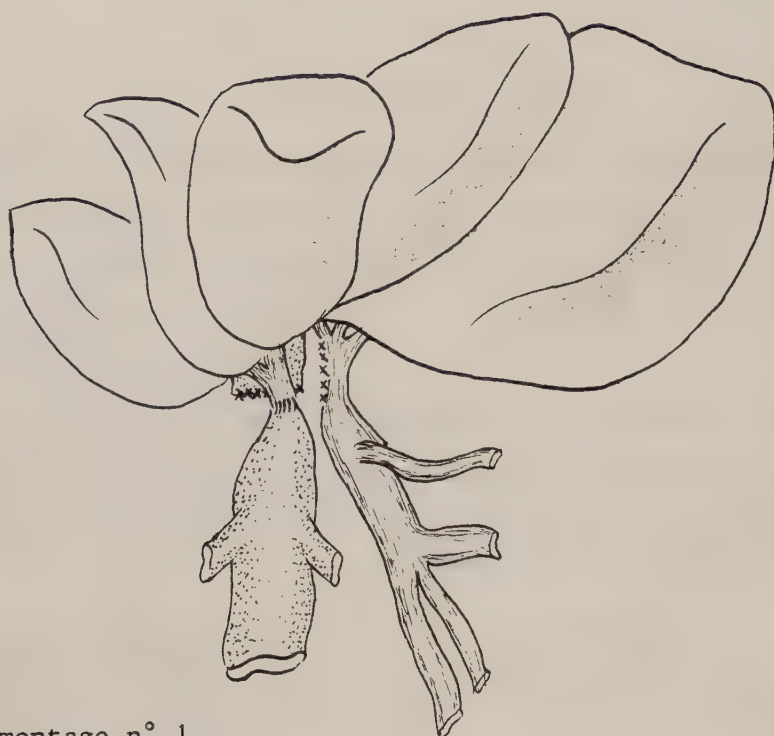
Dans les deux groupes, les chiens reçoivent en post-opératoire un traitement immunosuppresseur.

- Les résultats ont été appréciés en fonction du temps de survie, des contrôles angiographiques, des données macroscopiques et histologiques :

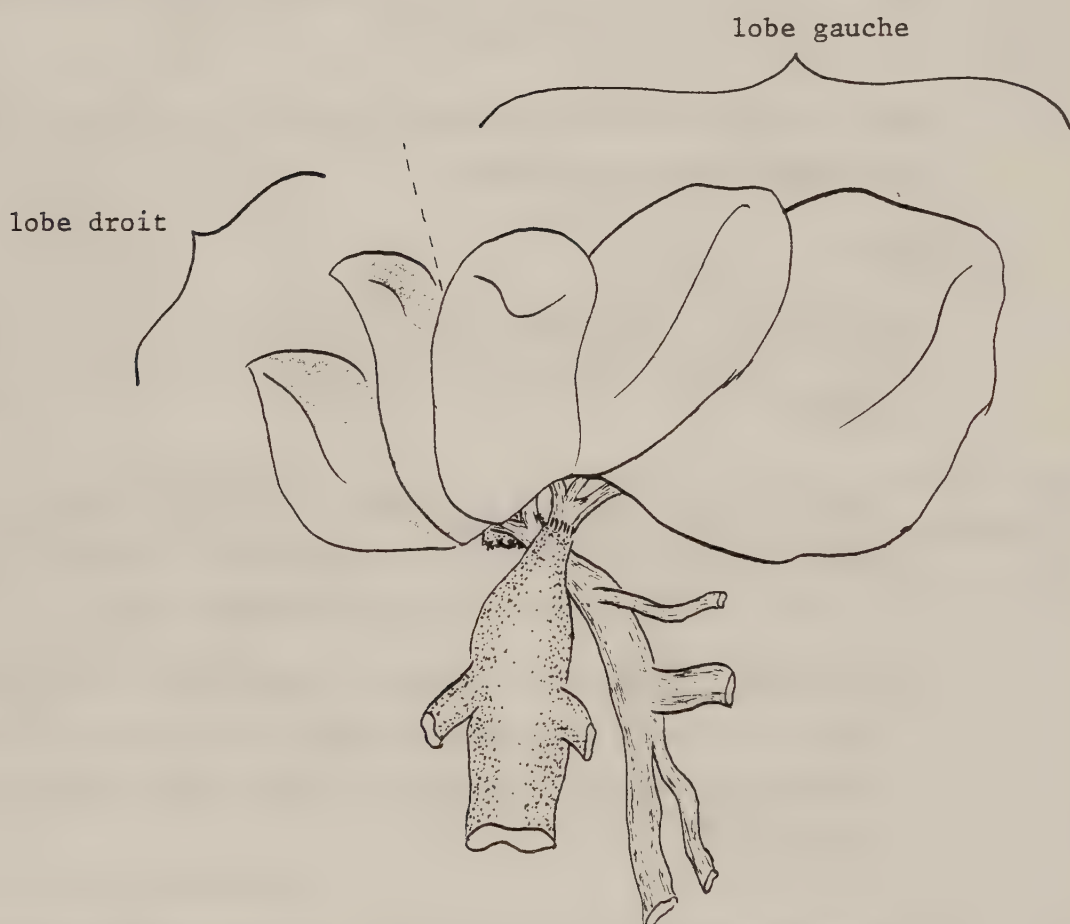
- . dans le premier groupe, six chiens sur dix ont survécu à l'intervention et trois d'entre eux, vivant après le deuxième mois, ont pu subir une hépatectomie du foie receveur.

Les études anatomiques montraient régulièrement une atrophie du foie de l'hôte de type centrolobulaire alors que le greffon apparaissait au contraire augmenté en volume sans lésions histologiques notables.

- . dans le groupe 2, sur dix chiens, six ont pu être analysés. Macroscopiquement, le foie du receveur était plus volumineux que le greffon, cinq fois sur six, les études histologiques étaient normales sur le foie de l'hôte, mais montrait une atrophie avec infiltration lymphoïde sur les échantillons de foie auxiliaire.



montage n° 1



montage n° 2

- . 1'hémi-foie recevant le sang portal s'hypertrophie.
- . Celui qui ne reçoit que du sang systémique s'atrophie.

TRANSPOSITIONS PORTO CAVES PARTIELLES

- Ces observations permettent à Marchioro de conclure que

l'atrophie du greffon observée par Goodrich et Welch n'était pas due à un processus immunologique, mais à l'absence de revascularisation par du sang portal.

En effet, seul un rôle particulier du sang portal peut expliquer l'hypertrophie du greffon lorsqu'il reçoit la totalité du sang de la veine porte (montage n° 1).

En revanche, l'auteur s'explique mal, l'atrophie du greffon recevant le sang mésentérique (montage n° 2). De nouveau, il parle d'un désavantage immunologique, ou de lésions consécutives à la transplantation.

b) Les effets de la transposition porto-cave partielle :

Pour exclure complètement l'influence du rejet du greffon, Marchioro eut l'idée de comparer le devenir de deux territoires hépatiques, droit et gauche, recevant par leur branche portale un sang de nature différente (Marchioro, 146).

Il réalise ainsi, en quelque sorte, une "autogreffe in situ" d'un territoire hépatique droit ou gauche.

- Deux types de montage étaient ainsi analysés :

. Dans le montage n° 1, le foie gauche reçoit tout le sang portal et le foie droit reçoit la totalité du sang de la veine cave inférieure.

. Dans le montage n° 2, c'est le foie droit qui reçoit le sang portal, alors que le foie gauche est vascularisé par la veine cave inférieure.

- Résultats :

Trois chiens du premier groupe et quatre chiens du second ont été observés entre 70 et 94 jours.

A l'autopsie, les études macroscopiques, histologiques et biochimiques, ont montré, très régulièrement :

- . du côté recevant le sang systémique, une diminution de poids et de volume avec, sur les coupes histologiques, une atrophie centrolobulaire et une déplétion glycogénique.
- . en revanche, le côté à vascularisation portale était hypertrophié, tant à l'échelle macroscopique qu'au niveau des lobules et des hépatocytes.

- L'interprétation de ces observations nécessite deux remarques préalables :

- . De nombreuses études ont montré que, chez le chien, le rapport des volumes et des poids des territoires vasculaires droit et gauche est assez constant (Child, 39 - Chabal, 38 - Pouyet, 175).
Contrairement au foie humain, c'est le foie gauche qui est le plus volumineux, et nous retiendrons comme poids relatifs : 29 % pour le foie droit et 71 % pour le gauche.
- . Marchioro a, au préalable, mesuré par un débitmètre électromagnétique, les flux cave et porte arrivant au foie, et constaté leur similitude. Ce fait a par la suite été confirmé notamment par mesure des cléarances (Blumgart, 17).

De même, il a été montré que le degré d'oxygénation du sang apporté par la veine cave est assez voisin de celui du sang portal (Hermann, 91).

Ainsi, les transpositions porto-caves partielles réalisent-elles un hyperdébit dans chaque territoire hépatique. Nous voyons donc que cette augmentation du flux ne parvient pas à éviter l'atrophie hépatique lorsqu'il est constitué de sang systémique, mais qu'il est source d'hypertrophie s'il s'agit de sang portal.

Ces observations confirment donc magistralement les propriétés tout à fait particulières du sang d'origine portale en ce qui concerne le maintien de l'intégrité du tissu hépatique. En effet, dans ces conditions de

compétition entre deux foies, ou deux parties de foie, créée par ces modèles expérimentaux, il apparaît que le foie qui reçoit en premier le sang d'origine splanchnique est très nettement avantage par rapport au foie à vascularisation systémique.

Une telle constatation impliquerait donc que le fait de traverser le tissu hépatique supprime cette propriété particulière du sang portal. Ce dernier point a été précisé en associant une anastomose porto-cave à une transplantation hétérotopique.

3 - Les effets d'un shunt porto-cave chez le receveur lors d'une transplantation hépatique hétérotopique :

En effet, si le sang portal perd toute, ou seulement une partie, de sa capacité hépatotrophique lors de la traversée du foie du receveur, une anastomose porto-cave, diluant de la totalité du courant portal dans la circulation générale, devrait égaliser les chances du foie en place et du greffon lors d'une transplantation hétérologique.

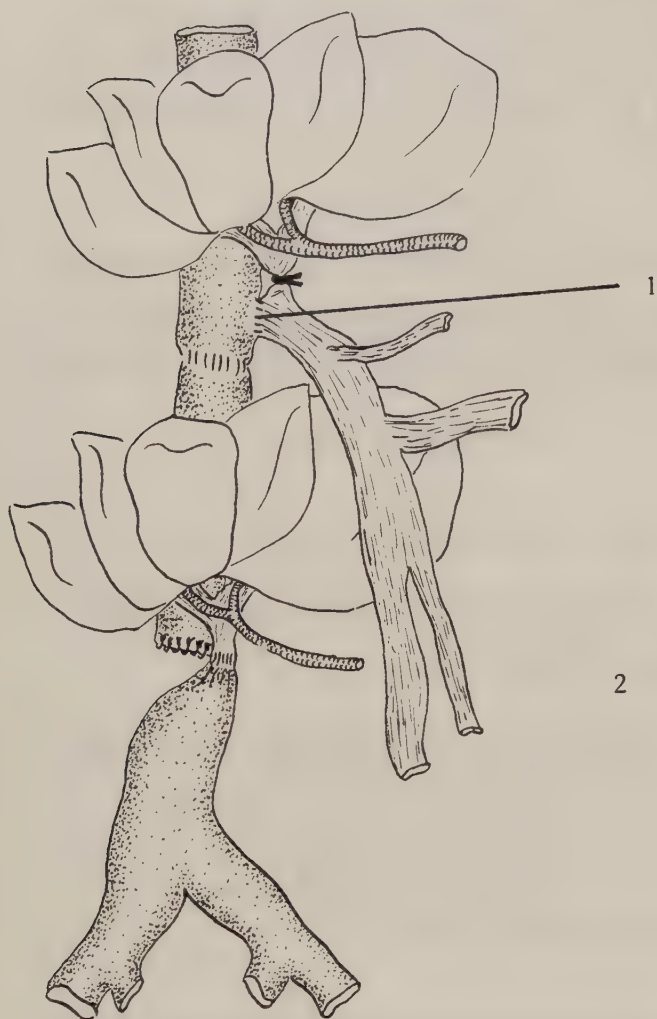
Ainsi, Halgrimson (86) a observé l'évolution de 11 chiens pendant 24 à 150 jours, après avoir réalisé une transplantation hétérotopique, le greffon recevant un apport artériel et du sang de la veine cave inférieure par sa veine porte (cf. groupe 1, schéma), il associe à cette transplantation une anastomose porto-cave latéro-latérale avec ligature de la veine porte en aval de l'anastomose.

Ainsi, le foie du receveur est un foie artériel pur, et le transplant est en position de transposition porto cave totale que l'on sait compatible avec un fonctionnement normal (CHILD, 39).

Les contrôles angiographiques "pré-mortem" et les vérifications anatomiques ont isolé trois cas de thrombose de l'anastomose cavo-portale; le greffon ne recevait donc plus que du sang artériel, au même titre que le foie du receveur (groupe 2).

L'auteur observe alors une survie assez longue dans les deux groupes : 24 à 150 jours dans le premier et 73 à 136 jours dans le second.

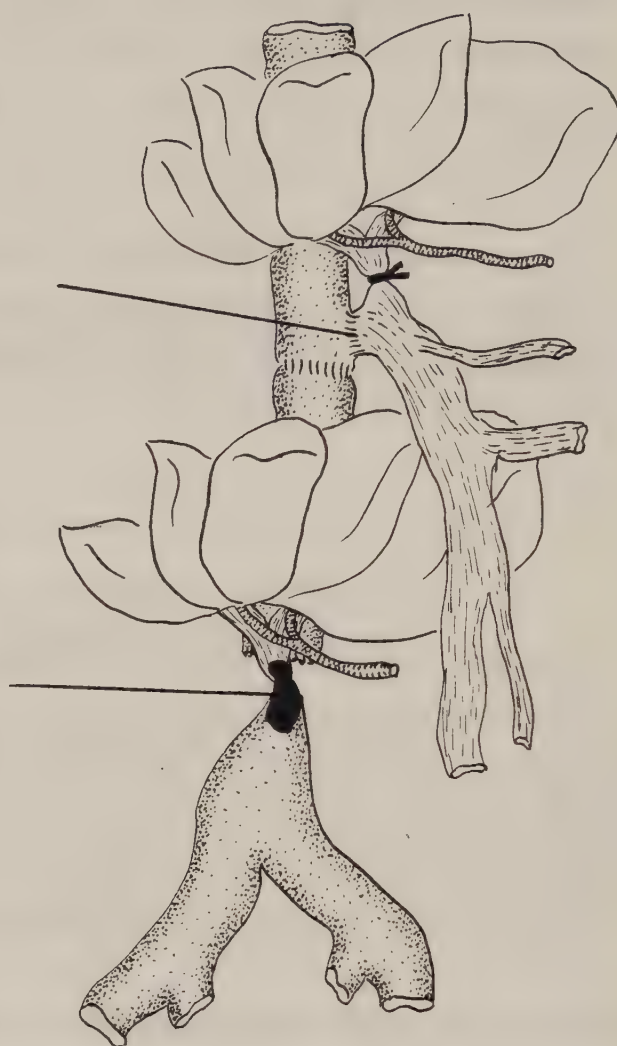
- HALGRIMSON 1966 -

Groupe 1 :

- . le foie du receveur ne reçoit que du sang artériel.
- . le greffon reçoit du sang artériel et veine cave inf.

1 = Anastomose porto - cave

2 = Thrombus

Groupe 2 :

Après thrombose de l'anastomose Cavo - Portale, le greffon ne reçoit plus que le sang de l'artère hépatique.

Le foie du receveur est constamment l'objet d'une atrophie relative.

Le devenir du greffon est fonction de sa vascularisation :

- . dans le groupe 1 l'anastomose cavo-portale restant perméable, le greffon bénéficie d'un double apport vasculaire; il ne subit qu'une atrophie très discrète.
- . dans le second groupe, lorsqu'une thrombose ne laisse au greffon que l'apport artériel, on note une atrophie majeure de ce transplant.

L'interprétation de ces résultats, par comparaison avec les observations de Goodrich et de Marchioro, montrent que :

- un foie qui ne reçoit que le sang de l'artère hépatique s'atrophie,
- l'anastomose porto-cave protège en partie le greffon dont l'atrophie est moins sévère et plus tardive que dans les transplantations sans shunt porto-systémique,
- cette protection nécessite toutefois, par la veine porte, un débit d'origine systémique suffisant,
- enfin, le shunt porto-cave ne suffit pas à éviter totalement l'atrophie du greffon.

Ces résultats méritent néanmoins d'être discutés :

- . la différence des lésions observées dans les groupes 1 et 2 doit être analysée avec prudence étant donné que l'on ignore si la thrombose cavo-portale existait depuis suffisamment longtemps pour déterminer des lésions particulières;
- . d'autre part, le greffon paraît, même dans le premier groupe, présenter des lésions histologiques plus sévères que le foie du receveur; est-ce uniquement une conséquence du traumatisme de la transplantation (ischémie etc...) ou du handicap immunologique du greffon, ou bien l'évolution

respective des deux foies obéit-elle à d'autres lois ?

D'ailleurs, deux études assez comparables sont venues préciser ces conclusions :

- Tretbar (240-241) réalisait deux types de transplantations hétérotopiques avec dérivation portale totale chez le receveur :

- . lorsque le greffon bénéficie d'une double vascularisation artérielle et systémique par sa veine porte, l'anastomose porto-cave le protège complètement de l'atrophie;

- . par contre, un greffon à vascularisation seulement artérielle subit une atrophie nettement plus importante que celle du foie en place recevant pourtant un apport vasculaire identique.

- Thomford (238), après avoir réalisé des transplantations hétérotopiques suivant un montage identique à celui de Goodrich et Welch, a effectué chez dix chiens, une hépatectomie du foie du receveur associée à une anastomose porto-cave termino-latérale une semaine après la transplantation. Trois de ces chiens ont survécu entre un et deux mois et ont permis d'observer le maintien du volume de la greffe alors que tous les chiens ayant gardé leur propre foie subissaient une atrophie du greffon.

Thomford en conclut que l'hépatectomie du receveur a permis d'éviter l'atrophie du greffon.

Ainsi, ces études confirment pleinement l'existence d'un facteur hépatotrophique portal dont l'activité persiste au moins partiellement si on lui évite une traversée hépatique. Ce facteur est responsable de l'avantage pris par le premier foie recevant le sang splanchnique.

Il fallut attendre 1969 pour localiser plus précisément ce facteur portal.

II - ORIGINE PANCREATIQUE DU FACTEUR HEPATOTROPHIQUE PORTAL :

M. Pouyet (175) eut l'idée de dévier sélectivement un contingent déterminé du flux portal vers l'un ou l'autre des territoires hépatiques portaux droit ou gauche.

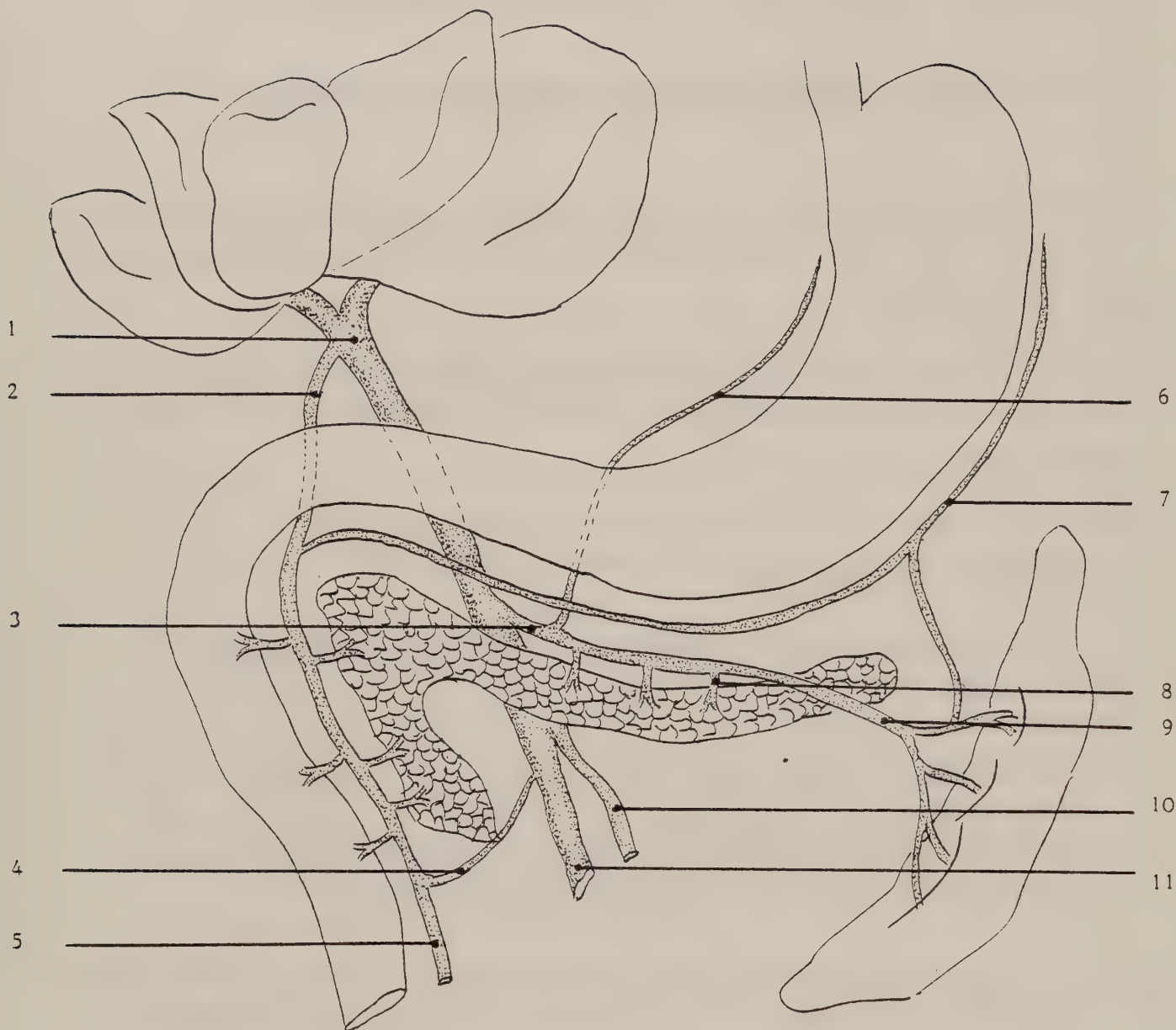
L'analyse de cette étude nécessite quelques précisions concernant l'anatomie du système porte chez le chien, et l'importance des flux correspondant à chacune de ses branches.

- Du point de vue anatomique

La veine porte est constituée de trois contingents veineux (cf. schéma) :

- . un contingent duodéno-pancréatique draine le sang du duodénum et de la plus grande partie du pancréas (tête et corps), et rejoint la veine porte par l'intermédiaire des veines pancréatico-duodénales craniale (dernier affluent portal) et caudale (moins importante);
- . le tronc gastro-splénique draine une partie de l'estomac (la veine gastro-épiploïque rejoignant la veine splénique), la rate et reçoit quelques petits affluents de la queue du pancréas;
- . le tronc mésentérique formé de la réunion des veines mésentériques supérieures et inférieures.

Ces différents territoires vasculaires ne sont en fait pas totalement indépendants. Outre les anastomoses intra-pariétales (gastro-duodénales et duodéno-jéjunales) que l'on pourra négliger, il existe des anastomoses plus importantes qui devront être liées avec soin si on désire isoler ces différents territoires.



- 1 : Veine Porte
- 2 : Veine Pancréatico-duodénale craniale
- 3 : Tronc gastro-splénique
- 4 : Veine Pancréatico-duodénale caudale
- 5 : Arcade duodéno-jéjunale
- 6 : Veine coronaire - stomachique
- 7 : Veine gastro-épiploïque
- 8 : Affluents pancréatiques de la Veine splénique
- 9 : Veine splénique
- 10 : Veine mésentérique inférieure
- 11 : Veine mésentérique supérieure.

- En ce qui concerne les débits,

de nombreuses études se sont efforcées de mesurer les différents flux constituant le système porte du chien. Rien n'est plus contesté après d'innombrables travaux que le débit portal du chien.

Le flux splanchnique qui apporte 75 % du débit hépatique correspond à environ 25 % du débit cardiaque.

Il est logique de penser que chacun des territoires hépatiques droit et gauche reçoit une fraction de ce flux proportionnelle à son poids, soit 29 % à droite et 71 % à gauche. Ces chiffres ont d'ailleurs été confirmés par débimétrie électromagnétique (Marchioro, 146).

L'importance relative des différents affluents de la veine porte est assez difficile à apprécier. Après cathétérisme de chaque branche, les mesures par écoulement direct (Pouyet, 175) confirment les chiffres du Hand Book of physiology (87) et de Serrou (212) :

- . tronc mésentérique : 55 % du flux portal,
- . tronc gastro-splénique : 30 % dont 20 % pour la veine splénique,
- . veines pancréatico-duodénales : 15 %.

Compte tenu de ces précisions anatomiques et physiologiques, l'étude des dérivations porto-hépatiques sélectives repose sur la comparaison de quatre montages différents.

- Un premier groupe, baptisé "longs montages" (droit et gauche) consiste à dériver le sang mésentérique dans une des branches terminales de la veine porte par l'intermédiaire d'un greffon veineux jugulaire; l'autre branche portale recevant le sang gastro-splénique et pancréatico-duodénal. L'isolement des deux courants étant réalisé par la ligature de la veine pancréatico duodénale caudale et de l'arcade bordante duodéno-jéjunale.

- LONGS MONTAGES -

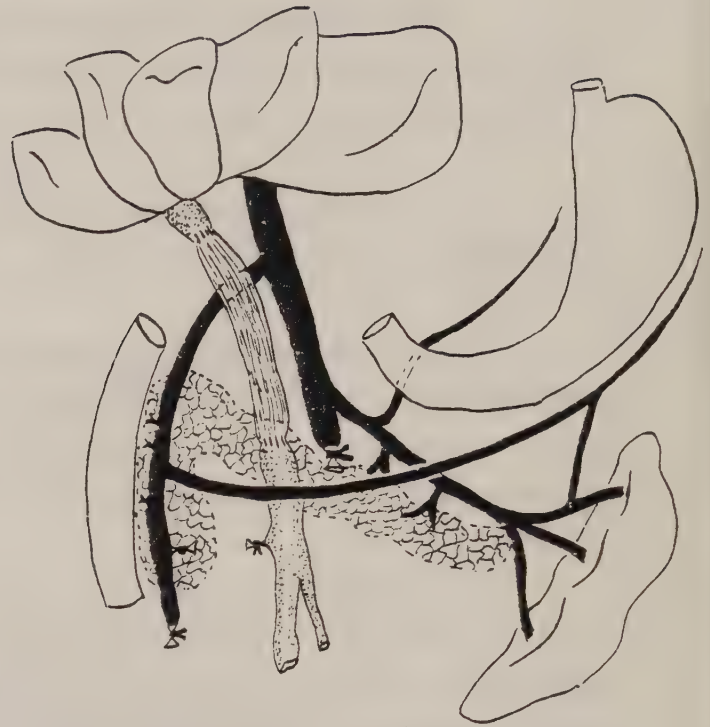
Long montage gauche

- . le foie gauche reçoit le sang mésentérique soit 55% du flux portal au lieu de 71% (hypodébit de 20%)

=> le poids passe de 71% à 56% soit une diminution de 20%.

- . le foie droit reçoit le sang gastrique splénique et duodéno pancréatique soit 45% du flux au lieu de 29% (hyperdébit de 50%)

=> le poids passe de 29% à 44% soit une augmentation de 50 %.

Long montage droit

- . le foie gauche reçoit le sang gastro-splénique et duodénopancréatique; 45% du flux au lieu de 71% (hypodébit de 35%)

=> Poids inchangé.

- . le foie droit reçoit le sang mésentérique; 55% au lieu de 29% soit une augmentation de débit de plus de 80%

=> Poids inchangé.

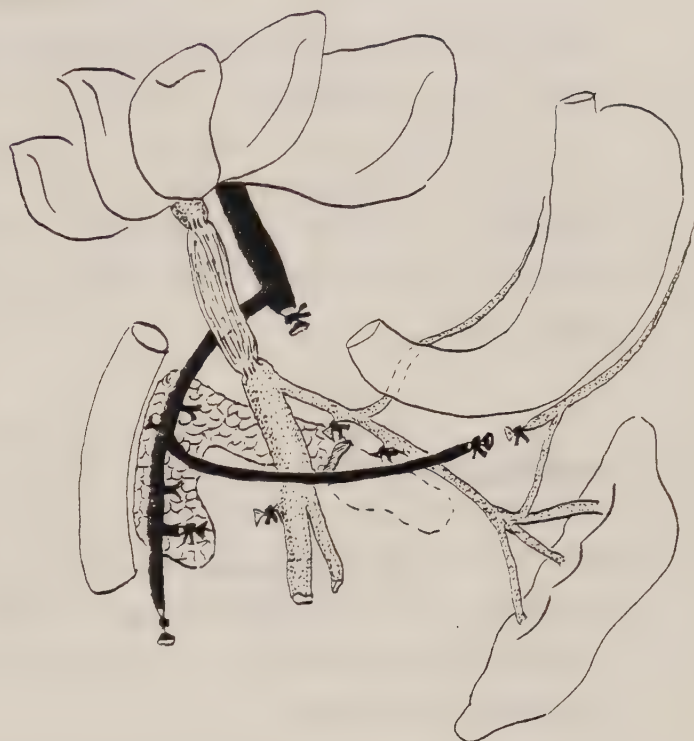
DERIVATIONS PORTO - HEPATIQUES SELECTIVES

- COURTS MONTAGES -



Court montage gauche

- . le foie gauche reçoit le sang mésentérique et gastro-splénique soit 85% du flux au lieu de 71% (hyperdébit de 20%)
Poids inchangé.
- . le foie droit ne reçoit que le sang duodéno-pancréatique (15%) (hypodébit de 50%)
Poids inchangé.



Court montage droit

- . le foie gauche ne reçoit que le sang duodéno-pancréatique, soit une baisse de débit de 80%.
la perte de poids n'est que de 6%.
- . le foie droit reçoit tout le reste du flux splachnique; 85% au lieu de 29% : (hyperdébit de 180%)
le Poids n'augmente que de 6%.

- Un deuxième type de montage ("court montage") a eu pour but de dériver dans l'un ou l'autre foie le seul courant pancréatico-duodénal.

Pour cela, la veine porte, sectionnée au-dessus de l'abouchement de la veine gastro-splénique, est déviée vers une des branches portales par un greffon veineux; des ligatures d'isolement permettent de ne diriger vers l'autre branche que le sang drainant le duodénum et le pancréas.

- Résultats :

32 chiens ont survécu à long terme et ont été sacrifiés 9 à 10 semaines après l'intervention.

Les comparaisons pondérales entre les héli-foies droit et gauche ont permis de noter l'atrophie ou l'hypertrophie de certains lobes qui doivent être interprétées en fonction des modifications de débit créées par les différents montages.

M. Pouyet note, tout d'abord, que les modifications de poids ne sont pas parallèles aux changements de débit et qu'une explication quantitative est insuffisante.

L'étude du rôle trophique des différents composants du sang portal est très éloquante :

- le sang mésentérique n'a aucun pouvoir trophique particulier :

- . un hyperdébit n'entraîne aucune hypertrophie du foie récepteur : nulle pour une augmentation de 80 %, l'augmentation de poids ne dépasse pas 6 % pour un débit augmenté de 180 %,

- . par contre, un hypodébit (20 %) se traduit immédiatement par une diminution proportionnelle de poids.

- le sang duodéno-pancréatique a par contre des qualités spéciales :

- . associé à un flux suffisant, c'est-à-dire au flux gastro-splénique, il entraîne une hypertrophie du foie correspondant, exactement proportionnelle à l'augmentation des débits : 50 % de prise de poids pour un hyper débit de 50 %,
- . isolément, il empêche l'atrophie : un hypodébit de 35 %, ou même de 50 %, n'entraîne aucune perte de poids; un hypodébit de 80 % n'entraîne que 6 % de perte pondérale.

Les dérivations porto-hépatiques sélectives mettent donc bien en évidence un facteur hépatotrophique. Celui-ci n'est pas d'origine mésentérique, fourni par les produits d'absorption, stimulateurs éventuels de l'activité hépatique. Il réside dans le sang duodéno-pancréatique.

Ces conclusions étaient d'ailleurs implicitement contenues dans les observations de Marchioro (cf supra) lorsqu'il avait constaté l'atrophie des transplants hétérotopiques ne recevant que le contingent mésentérique du sang portal (groupe II). Il avait alors interprété ces résultats comme la traduction d'un handicap immunologique.

Ainsi, un pas important était fait; nous savions que le duodéno-pancréas déversait dans le courant portal une substance hépatotrophique.

Quelques années plus tard, Starzl pouvait proposer l'insuline comme le principal responsable de cette faculté si particulière du sang portal.



III - IDENTIFICATION D'UN FACTEUR PANCREATIQUE : LE ROLE DE L'INSULINE :

Entre 1973 et 1975, Starzl reprenant les dérivations porto-hépatiques sélectives et les transpositions porto-caves partielles les associe à un diabète provoqué par l'Alloxane qui détruit sélectivement les cellules β des îlots de Langerhans ou par pancréatectomie totale.

Ces chiens, rendus diabétiques, sont équilibrés par des injections sous-cutanées d'insuline qui est donc ensuite également redistribuée dans les deux héli-foies, par voie systémique.

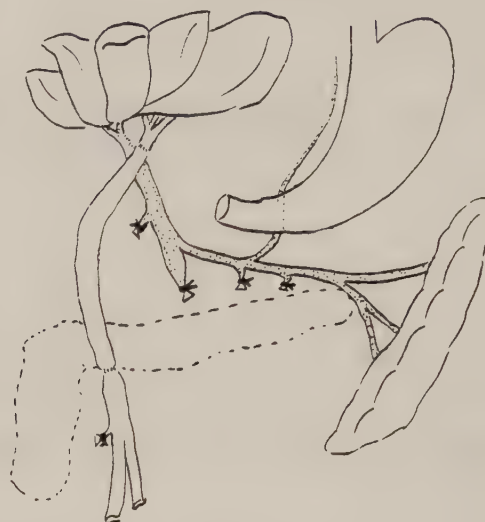
- Il étudie ainsi 7 groupes de chiens (Starzl, 226-228)

- . groupe 1 : série témoin, permet de réaliser des biopsies et de confirmer les rapports de poids entre les deux territoires vasculaires hépatiques;
- . groupe 2 : 10 chiens ont subi une dérivation porto-hépatique sélective de type "long montage gauche";
- . groupe 3 : 4 chiens ont reçu une injection d'Alloxane plusieurs semaines avant de subir une intervention identique au groupe 2. Leur glycémie était normalisée par insuline sous-cutanée;
- . groupe 4 : 6 chiens ont subi dans le même temps opératoire une dérivation porto-hépatique identique aux deux groupes précédents et une pancréatectomie totale laissant en place duodénum et cholédoque. Le diabète était là aussi équilibré par l'insuline;
- . groupe 5 : 12 chiens ont subi une transposition porto-cave partielle, le foie droit recevant l'ensemble du sang portal et le foie gauche le sang veineux cave inférieur (montage n° 2 de Marchioro);

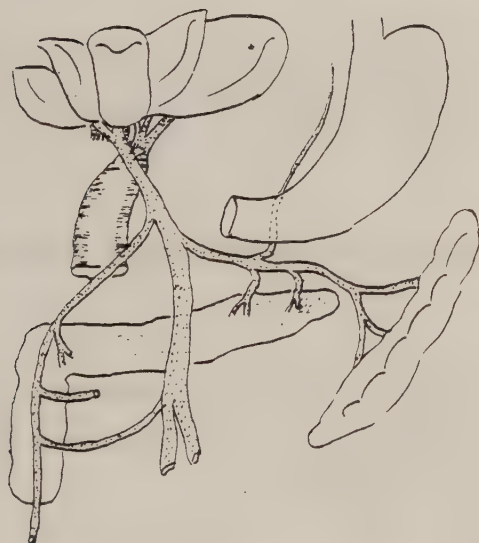
- STARZL 1975 -

groupe 2

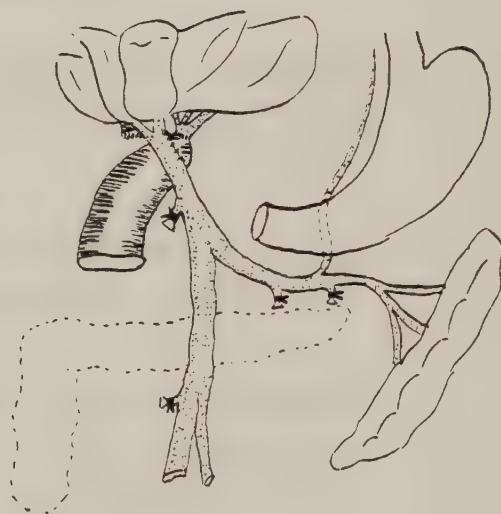
Dérivation porto-hépatique sélective
le foie recevant le sang le sang
pancréatique s'hypertrophie

groupe 3 et 4

Dérivation porto - hépatique
sélective + diabète
(Pancréatectomie au Alloxane)

groupe 5

Transposition porto-cave partielle

groupe 6 et 7

Transposition porto-cave partielle
+ diabète.

L'association d'un diabète supprime ou diminue
l'avantage pris par les lobes à vascularisation portale.

- groupe 6 : même intervention quelques semaines après avoir provoqué un diabète à l'Alloxane (4 chiens);
- groupe 7 : transposition porto-cave partielle + pancréatectomie totale dans le même temps chez six chiens.

Tous les chiens étaient sacrifiés deux mois environ après l'intervention. Des études macroscopiques, biochimiques et histologiques permettaient alors de comparer les deux héli-foies droit et gauche.

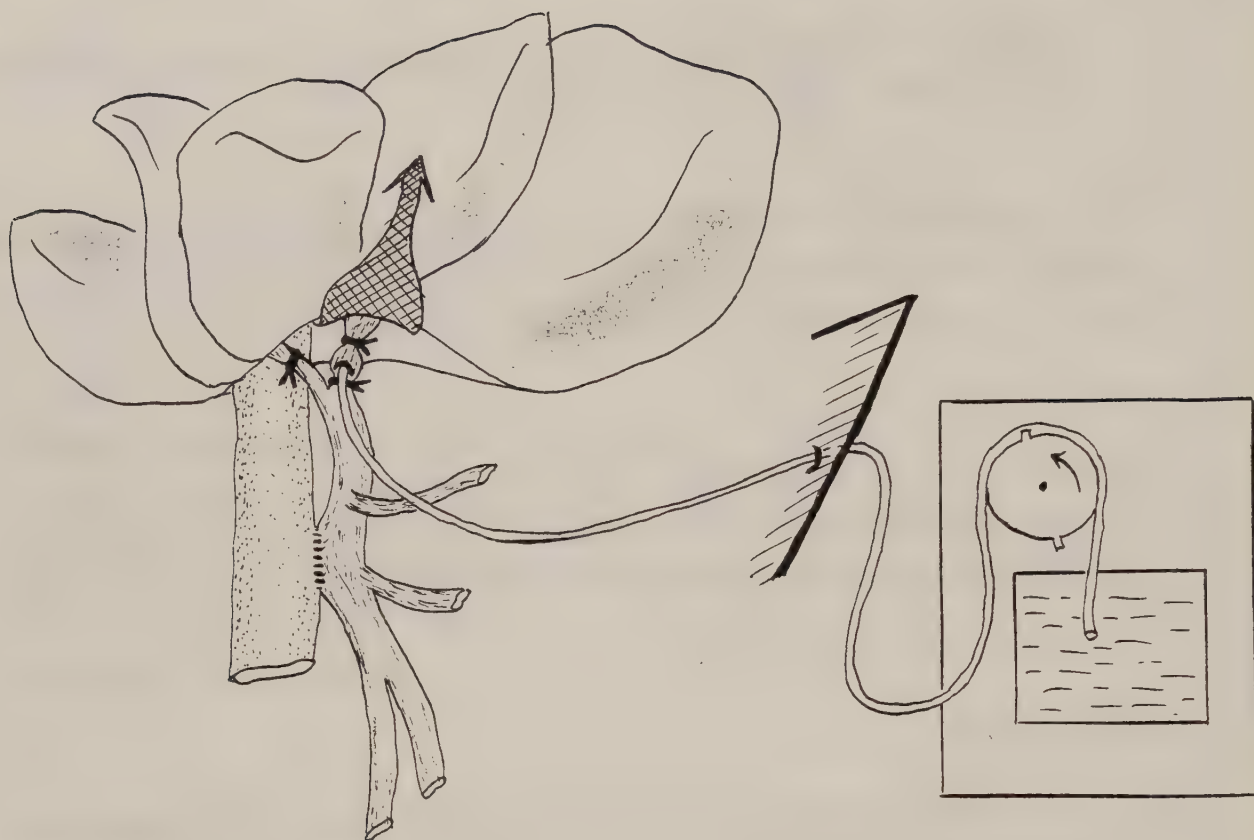
Starzl précise notamment des critères d'hypertrophie, augmentation de la taille des cellules (par pesée de calques d'ombre cellulaire) et des critères d'hyperplasie, augmentation du nombre de cellules (par mesure de l'incorporation de la thymidine tritiée).

- Les résultats :

- Après dérivation porto-hépatique sélective isolée, il retrouve une hypertrophie avec hyperplasie et accumulation de glycogène du côté recevant le sang pancréatique et l'atrophie relative de l'autre foie.
- L'association d'un diabète fait totalement disparaître l'avantage pris par les lobes à vascularisation portale, lorsque le diabète est équilibré par voie sous-cutanée.

Que le diabète soit chimique ou chirurgical, les résultats sont semblables tout au plus peut-on noter, après Alloxane, des dépôts lipidiques moins importants des deux côtés, et une plus faible quantité de glycogène du côté recevant le sang pancréatique.

- Après transposition porto-cave partielle, l'association d'un diabète provoqué ne fait que diminuer sans le supprimer totalement, l'avantage pris par le côté à vascularisation portale.



PERFUSION D'INSULINE DANS UNE BRANCHE PORTALE

- STARZL 1976 -

L'insuline permettrait de diminuer l'atrophie d'un territoire hépatique privé d'apport portal.

- Ces observations autorisent donc quelques déductions :

- . Lorsque l'insuline n'est plus sélectivement distribuée à un des territoires hépatiques, mais administrée par voie générale, et donc répartie équitablement dans les différents lobes, l'inégalité trophique observée après dérivation porto-hépatique sélective disparaît.

L'insuline apparaît donc comme le principal responsable des conséquences des dérivations porto-hépatiques sélectives. Elle peut donc être considérée comme un facteur hépatotrophique important .

- . La similitude des résultats obtenus par destruction chimique spécifique des cellules β et pancréatectomie totale laisse peu de place à un autre facteur pancréatique, néanmoins nous avons vu qu'il existait des discordances minimes.
- . Toutefois, le fait qu'une insulinothérapie par voie générale ne corrige qu'incomplètement le déséquilibre consécutif à une transposition porto-cave partielle, évoque l'insuffisance de cette hormone pancréatique à résumer le contrôle de la trophicité du foie.

Pourtant, franchissant un pas de plus, Starzl (229) a proposé un nouveau montage pour étudier l'action isolée de l'insuline sur le parenchyme hépatique.

Il réalise une dérivation portale totale (fistule d'Eck) qui, comme nous le détaillerons plus loin, entraîne régulièrement une atrophie du parenchyme hépatique mortelle en quelques semaines.

Il associe à cette dérivation un système permettant de perfuser une des branches de la veine porte et observe l'effet d'une perfusion d'Insuline et/ou de glucagon sous un très faible débit (25 ml par jour).

Il constate alors, en sacrifiant les chiens après quatre jours, que l'insuline a nettement diminué l'atrophie dans les lobes perfusés. Par contre, le glucagon seul reste sans action, et en association avec l'insuline, il n'améliore pas la protection et même l'inhibe à fortes doses.

Starzl en déduit donc que l'atrophie observée après shunt portocave total est essentiellement due à la privation d'apport direct d'insuline au foie, et propose l'insuline comme principal facteur contrôlant la structure, la division et la fonction de la cellule hépatique.

Cependant le protocole expérimental de Starzl n'est pas très convaincant : le délai d'observation est notamment beaucoup trop court pour que l'action des perfusions puisse être analysable (l'atrophie n'est-elle pas simplement différée ?).

Néanmoins, l'hypothèse reste posée : le facteur hépatotrophique serait identifié à l'Insuline.

Ainsi l'approche expérimentale de ce mystérieux facteur contrôlant l'état hépatique a-t-elle été jalonnée par ces trois étapes principales rapportant au sang portal puis au pancréas et enfin à l'insuline la responsabilité des observations de laboratoire.

Mais avant d'aller plus loin dans cette étude expérimentale, il est nécessaire de jeter un regard critique sur l'ensemble de ces premiers résultats. Quelle en est, en effet, la signification réelle ? Est-ce qu'il ne s'agit pas simplement d'artéfacts techniques, de mirages expérimentaux ?

B - ANALYSE CRITIQUE DES PREMIERS RESULTATS

=====

Par définition, toute étude expérimentale s'éloigne plus ou moins des conditions physiologiques ou physiopathologiques qu'elle se propose d'éclairer.

Ainsi, pour séduisants qu'ils paraissent, les protocoles expérimentaux que nous venons de résumer se situent dans les conditions très spéciales :

- . certaines sont liées au choix de l'animal; il s'agit en effet de chiens, et de chiens en bonne santé;
 - . d'autres font plus précisément partie du protocole expérimental choisi de part la situation très particulière créée par la mise en présence de deux foies ou parties de foie.
1. - Le choix du chien comme animal d'expérience repose sur certains caractères anatomiques assez propices à la chirurgie expérimentale : sa taille, un arbre portal facilement accessible, enfin une segmentation hépatique assez constante et bien codifiée (rapport entre les foies droit et gauche) (Chambal, 38 - Germain, 75).

Si la physiologie hépatique semble suffisamment proche de l'homme, tant du point de vue métabolique qu'hémodynamique, l'expérimentation peut néanmoins se heurter à l'importance des réactions immunologiques en cas de transplantations, ou au phénomène d'"out-flow-block" par spasme des veines sus hépatiques porteuses de sphincters, en cas d'hyperdébit.

En somme, le chien se prête assez bien à cette chirurgie expérimentale hépato-portale; son choix nécessite toutefois une certaine prudence lors de l'extrapolation des résultats à la physiologie humaine.

2. - La bonne santé de l'animal ne semble pas, à priori, présenter un problème. Et pourtant, ces expérimentations ayant pour but de préciser des données de physiopathologie, leur résultat est souvent difficile à interpréter.
 - L'étude des anastomoses porto-caves, réalisées pour des cirrhoses, par exemple se posera en pathologie humaine dans des conditions tout à fait différentes; au niveau des facteurs hémodynamiques (pression intra-vasculaire, circulation et échange intra-hépatique) et des facteurs métaboliques.
 - En ce qui concerne les transplantations hépatiques hétérotopiques, le problème semble particulièrement important. Outre l'aspect hémodynamique déjà entrevu, les inter-relations entre le foie du receveur et le greffon (suppléance mais aussi compétition) sont totalement différentes lorsque le foie du receveur est sain.
3. - Une remarque toute spéciale doit être faite à propos des études expérimentales précédentes :

Toutes mettent en présence deux foies ou deux héli-foies soumis à des conditions de vascularisations différentes (transplantations hétérotopiques, transpositions porto-caves ou dérivations porto-hépatiques).

S'il est séduisant de voir dans cet artifice le moyen de démasquer, par comparaison, une action hépatotrophique d'un facteur qu'il est impossible de supprimer totalement, comme l'insuline, il est aussi possible d'évoquer la possibilité d'un artéfact, et le retour aux conditions plus habituelles de "foie unique" devra s'efforcer de s'entourer des précautions nécessaires à cette extrapolation.

A ce propos, notons que ces premiers résultats ne concernent pas l'étude de la régénération hépatique, phénomène encore mystérieux, et qui semble à priori fondamentalement différent des faits observés à propos du maintien de l'intégrité hépatique, et pourtant la recherche du facteur

hépatotrophique a confondu dans une même direction l'étude du maintien de l'équilibre hépatique et cette facilité extraordinaire qu'a le foie de "repousser" lorsqu'on détruit une partie de son parenchyme.

Il apparaît donc nécessaire de poser séparément les problèmes physio-pathologiques soulevés par la pratique des anastomoses porto-caves et des transplantations hépatiques, et, d'autre part, les mécanismes présidant au processus de régénération.

Pour chacun de ces aspects, nous nous proposons de confronter ces premiers résultats à d'autres données expérimentales et cliniques, et d'essayer d'en déduire des conclusions adaptables à la chirurgie humaine.



CHAPITRE II

LE MAINTIEN DE L' INTEGRITE HEPATIQUE



Nous venons de voir comment, partant de l'observation fondamentale de Goodrich et Welch, trois étapes ont permis de remonter l'arbre portal jusqu'à l'origine du facteur hépatotrophique :

- . Marchioro et Halgrimson ont démontré que ce facteur était contenu dans le sang portal:
 - . Pouyet en précisait l'origine pancréatique;
 - . Starzl enfin localisait cette origine aux cellules β des ilots de Langerhans et montrait que dans certaines conditions, l'insuline protégeait le foie des conséquences de la privation de sang portal.
- Il propose donc l'insuline comme facteur nécessaire et suffisant au maintien de l'intégrité anatomique et fonctionnelle du foie.

Nous pouvons donc accepter ce premier résultat comme hypothèse de départ; mais, avant de la confronter aux cas particuliers que sont les shunts porto-caves et les transplantations hépatiques hétérotopiques, voyons si elle est en accord avec les données physiologiques concernant le mode d'action de l'insuline dans l'organisme, et plus particulièrement au niveau du foie.

MODE D'ACTION DE L'INSULINE AU NIVEAU HEPATIQUE :

Bien que certains aspects ne soient pas encore élucidés, l'étude du métabolisme et de l'action physiologique de l'insuline semblent renforcer l'idée de sa participation au maintien de l'intégrité anatomique et fonctionnelle du foie.

Hormone polypeptidique à faible poids moléculaire, formée de deux chaînes reliées par deux ponts disulfures, l'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques et joue un rôle fondamental dans la régulation du métabolisme des hydrates de carbone, des acides aminés et des lipides. Globalement, son action est anabolisante puisqu'elle stimule la synthèse du glycogène, des protéines et des lipides et qu'elle inhibe la dégradation de ces substances. Les principaux organes-cibles de son action sont le foie, le muscle et le tissu adipeux.

Par ailleurs, l'insuline stimule la croissance et la prolifération de nombreux types de cellules en culture et est indispensable à la croissance de l'homme et de certains animaux.

Le foie apparaît comme cible privilégiée de cette action à divers points de vue :

- c'est un carrefour essentiel des différents métabolismes et l'insuline y aura donc son efficacité maximum : accumulation du glycogène et suppression de la libération hépatique du glucose associées à une inhibition de la néoglucogénèse à partir d'acides aminés et d'acides gras et accélération de la glycolyse fournissant l'énergie nécessaire aux synthèses lipidiques.
- l'hépatocyte semble particulièrement sensible à l'action stimulante de l'insuline sur la croissance cellulaire.

Cette action, mise en évidence chez le rat diabétique traité (Steiner, 231), est associée à une synthèse d'ADN accrue et à une augmentation de l'activité de l'ADN-polymérase au niveau des hépatocytes (Younger, 264).

Le mécanisme de cette action reste encore inconnu; après fixation sur les récepteurs membranaires, l'insuline ferait intervenir un second messenger, différent de l'AMP cyclique qui, passant dans la cellule, agirait au niveau des systèmes enzymatiques-cibles (Steiner, 232). Ce système intermédiaire pourrait être une partie de la molécule d'insuline (Ac.A B₂₂-B₃₀).

- Enfin, le foie intervient aux différentes étapes du métabolisme de l'insuline :

- . la sécrétion de l'insuline est avant tout influencée par la glycémie; or le foie règle le stockage, la synthèse et la libération du glucose.
- . premier organe habituellement traversé par l'insuline, le foie a, indépendamment, le pouvoir de capter électivement cette hormone (Terris, 237). Surtout il est le siège essentiel de son catabolisme; il en détruit, dès le premier passage, 50 à 70 %. Cette dégradation semblant étroitement liée à sa fixation première sur les récepteurs hépatocytaires (Steiner, 232). Cette dégradation hépatique, très rapide de l'insuline, prend une importance toute particulière dans la mesure où elle explique très bien la diminution du pouvoir hépatotrophique du sang portal après la première traversée hépatique.

Cette constatation va donc tout à fait dans le sens des observations de Marchioro et d'Halgrimson qui ont mis en évidence, dans les transplantations hétérotopiques, l'avantage pris par le foie recevant le premier le sang portal.

En somme, bien que cela soit inséparable de son activité sur le muscle et le tissu adipeux, l'Insuline joue un rôle tout à fait particulier dans le contrôle des métabolismes et de la croissance cellulaire du foie. Mais ces constatations ont-elles des répercussions à propos du diabète sucré insulino-dépendant ?

LES IMPLICATIONS DANS LE DIABETE SUCRE :

Le rôle hépatotrophique de l'insuline soulève diverses questions à propos du diabète insulino-dépendant et des pancréatectomies totales (nous n'évoquerons pas ici les problèmes, très différents, rencontrés dans le diabète "gras", non insulino-dépendant); le traitement substitutif administré par

voie systémique parvient-il à assurer ce rôle de maintien de la structure et de la fonction hépatique, ou bien existe-t-il une atteinte spécifique au niveau du foie du diabétique ?

Le problème de l'identité de l'activité de l'insuline administrée par voie systémique (sous-cutanée ou intra-veineuse) ou portale (naturelle ou intra-péritonéale) est à l'origine de nombreux travaux (Weisberg, 256 - Madison, 133 et Starzl, 223).

Si la plupart des auteurs ne retient pas de différences notables, Johnston (100) note toutefois certaines nuances :

- . la voie portale favoriserait l'action inhibitrice sur la glyconéogénèse et la glycogénolyse,
- . la voie périphérique, plus hypoglycémiant, entraînerait aussi une plus grande diminution des acides gras non estérifiés plasmatiques (Erward, 57).

Il faut, par ailleurs, remarquer que, pour normaliser la glycémie chez un diabétique, la concentration périphérique d'insuline doit être trois à quatre fois plus importante que la normale, alors que la concentration intra-hépatique reste physiologique (Tchobrousky, 234).

La responsabilité de cette hyperinsulinémie dans le déterminisme des complications dégénératives du diabète a été évoquée, sachant que l'insuline favorise les dépôts de cholestérol sur la paroi artérielle. Cependant, cette question ne semble pas résolue et sort du cadre de notre étude.

Il est par contre intéressant pour des chirurgiens de noter l'absence de complications dégénératives après pancréatectomie totale (Braasch 20) dans la mesure où le diabète post-opératoire est correctement équilibré par une insulinothérapie par voie générale. Tout au plus remarque-t-on la grande fréquence des problèmes infectieux, mais probablement plus en rapport avec l'extrême fragilité de ces malades qu'avec le trouble de la glycorégulation lui-même.

Dans la pratique, il est en fait difficile de définir des lésions spécifiques du foie diabétique directement liées à une différence d'activité de l'insulinothérapie.

Si la stéatose semble plus fréquente (20 à 30 % des autopsies contre 15 à 20 % chez les non-diabétiques), elle évolue rarement vers la cirrhose (Leevy, 110). L'accumulation de glycogène souvent notée fait intervenir des mécanismes complexes. Quant à l'association diabète + cirrhose, elle est difficile à interpréter étant donné la plus grande fréquence de l'hépatite à virus β chez le diabète traité. Enfin, le foie subit comme tout l'organisme les conséquences de la micro-angiopathie du diabétique.

QUESTIONS A PROPOS DES TRANSPLANTATIONS PANCREATIQUES

L'existence d'un facteur hépatotrophique pancréatique doit avoir d'importantes implications pour les transplantations hépatiques, et nous les évoquerons plus tard. Mais réciproquement, le choix entre les différentes modalités techniques de transplantations pancréatiques peut-il faire abstraction de l'existence de ce facteur hépatotrophique pancréatique ?

Le problème du site de la transplantation et plus précisément du caractère portal ou systémique de sa vidange veineuse reste théoriquement controversé.

La vidange cave a en effet été rendue responsable de la persistance d'une hyperinsulinémie et parfois d'hypoglycémie (Cuilleret 43 - Teixeira 235 - Lillehei 121 - Sells 211 et Eloy 56)/

Comparant l'efficacité d'implants de cellules pancréatiques, Spence 222) remarque la nécessité d'une plus grande quantité d'implants en cas de site non drainé vers le territoire portal.

Pourtant, tous les auteurs ne retrouvent pas cette différence dans le contrôle de l'insulinémie et de la glycémie après transplantations pancréatiques; Collin 40 et Dubernard 51) ne retiennent que des différences transitoires ou non significatives, et pour Orloff (166), la vidange portale ne présente aucun avantage pratique, car, quelqu'en soit le site, une transplantation pancréatique peut corriger les troubles métaboliques et prévenir les complications dégénératives du diabète.

En fait, les problèmes du lieu d'implantation et des relations entre le pancréas et le foie ne seront-ils pas entièrement reposés et sans doute simplifiés dans l'avenir, pour les possibilités d'implantations d'ilots langerhandiens isolés ?

En conclusion, nous pouvons retenir de ce rappel physiologique que :

- l'Insuline reste un excellent candidat au rôle de facteur de maintien de l'intégrité hépatique.
- Donnée par voie systémique à dose normoglycémiante, elle peut suffire globalement à assurer cette fonction dans le diabète I ou après pancréatectomie totale.

C'est avec cette optique que nous allons reconsidérer les problèmes des shunts porto-caves et des transplantations hépatiques hétérotopiques.

I - LES DERIVATIONS PORTO - CAVES

=====

Les perspectives chirurgicales ont grandement stimulé l'étude des anastomoses porto-caves et de leurs conséquences. La multiplicité des techniques témoigne pourtant de l'imperfection de chacune d'elles, et dans ce catalogue sans cesse plus volumineux, pris entre la nécessaire efficacité et le risque de troubles secondaires, le choix repose trop souvent sur les habitudes personnelles ou la mode du moment laissant tout le monde insatisfait.

L'analyse des résultats expérimentaux permet-elle de situer le rôle du facteur hépatotrophique dans la physiopathologie des shunts porto-caves, et de fournir quelques arguments supplémentaires face aux problèmes rencontrés en clinique humaine.

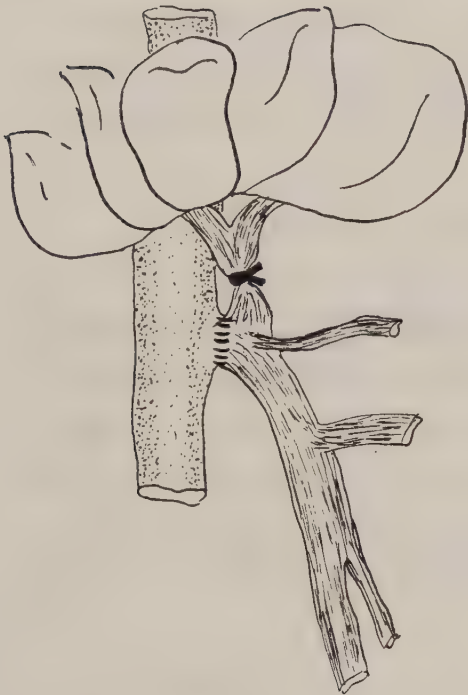
A - LES DONNEES EXPERIMENTALES :

1 - La fistule d'Eck : chez un chien à foie sain.

L'anastomose porto-cave termino-latérale entraîne constamment une atrophie hépatique avec diminution et stéatose des hépatocytes et une encéphalopathie porto-cave mortelle en quelques mois (Eck, 54 - Hahn, 85 et Mallet-Guy, 142) pour les lésions histologiques.

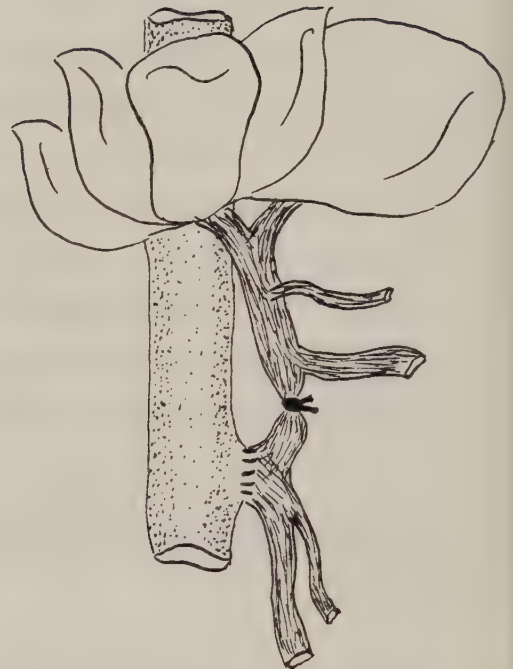
Cette constatation fondamentale va poser tout le problème des shunts porto-caves. Quelle est l'origine des troubles secondaires à la fistule d'Eck, et comment y remédier ?

LES DERIVATIONS PORTO - CAVES



FISTULE D'ECK :

Régulièrement mortelle
en quelques mois.



DERIVATION MESENTERICO - CAVE

Bien supportée

A l'origine des troubles observés, quatre facteurs ont été invoqués :

- L'état fonctionnel hépatique

mais les troubles semblent totalement indépendants de l'état pré-opératoire du foie, et la majorité des expérimentations ont été réalisées sur foie sain.

- La diversion du sang intestinal vers la circulation générale

Certains métabolites tels que l'ammoniaque, produits de la digestion et de l'absorption intestinale vont éviter la détoxification hépatique et atteindre directement les cellules cérébrales où elles peuvent y entraîner des effets néfastes (Hann 85).

Mais Jolly et Younger (101) ont montré qu'un shunt mésentérico-cave isolé dérivant aussi l'ensemble du sang intestinal est bien supporté et n'entraîne pas d'altération hépatique.

- La réduction brutale du flux sanguin hépatique

Les mesures de débit hépatique avant et après anastomoses porto-cave termino-latérale montrent une chute de 50 % du débit pré-opératoire (Restrepo-Warren, 194) :

- . avant l'anastomose, le débit portal représente 75 % et celui de l'artère hépatique 25 % du débit hépatique total,
- . après l'anastomose, le débit artériel double, soit 50 % du débit hépatique normal.

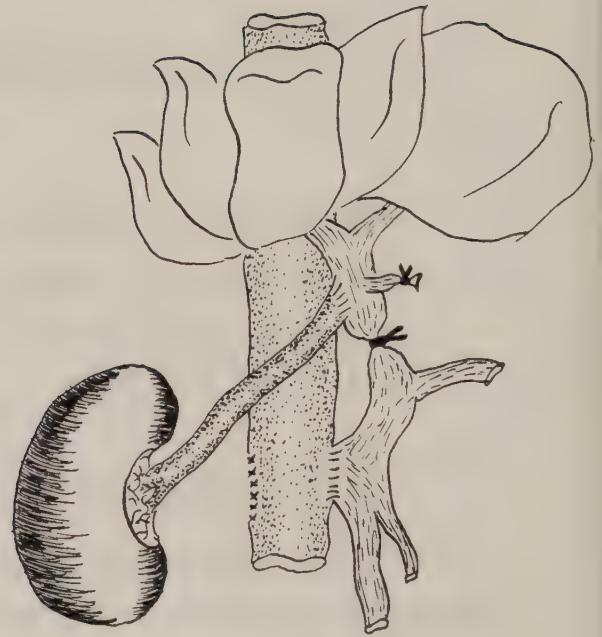
Pour montrer le rôle primordial de cette chute débitométrique, plusieurs auteurs ont cherché à remplacer le sang portal dérivé par un rapport systémique :

- . la transposition porto-cave totale (Child, 39) utilise la veine cave inférieure pour rétablir un flux équivalent au flux portal (cf. schéma). Elle n'est suivie d'aucun trouble important, le foie est simplement moins riche en glycogène et régénère plus lentement.



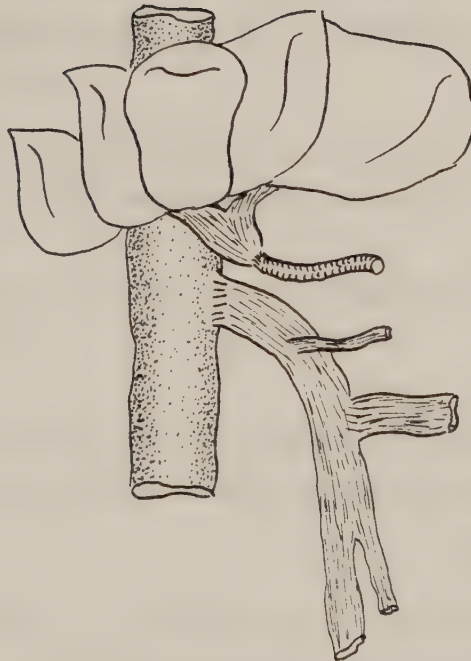
TRANSPOSITION PORTO - CAVE TOTALE

(Child 1953)



TRANSPOSITION PORTO - RENALE

(Ono 1968)



SHUNT PORTO - CAVE TOTAL + ARTERIALISATION PORTALE

(Adamsons 1975)

LE REMPLACEMENT DU SANG
PORTAL PAR UN APPORT
SYSTEMIQUE PREVIENT LES
TROUBLES DE LA FISTULE
D' ECK.

- . la transposition porto-rénale (Ono, 165) qui rétablit par la veine porte un flux correspondant à la moitié du flux normal suffit à préserver l'intégrité des fonctions hépatiques jugées après 6 mois sur des critères biologiques et histologiques.
- . l'artérialisation mesurée de la veine porte à partir d'une branche de l'artère splénique (Adamsons, 4) possède les mêmes effets protecteurs vis à vis des troubles de la fistule d'Eck.

Enfin, rappelons que l'anastomose mésentérico-cave, qui laisse 45 % du flux portal, est parfaitement bien supportée.

Ainsi, ces différentes expériences tendent à prouver que les troubles observés après dérivation portale totale ne sont dus qu'à une chute du débit portal; le sang portal n'aurait donc qu'un rôle quantitatif.

Mais on peut observer que le sang systémique utilisé pour suppléer l'absence de sang portal n'est pas identique au sang systémique pré-opératoire. Il est en effet enrichi de la totalité du sang splanchnique qui a évité la traversée hépatique, et de ses éventuels facteurs trophiques. Ceux-ci parviennent donc au foie en quantité proportionnelle au débit hépatique maintenu.

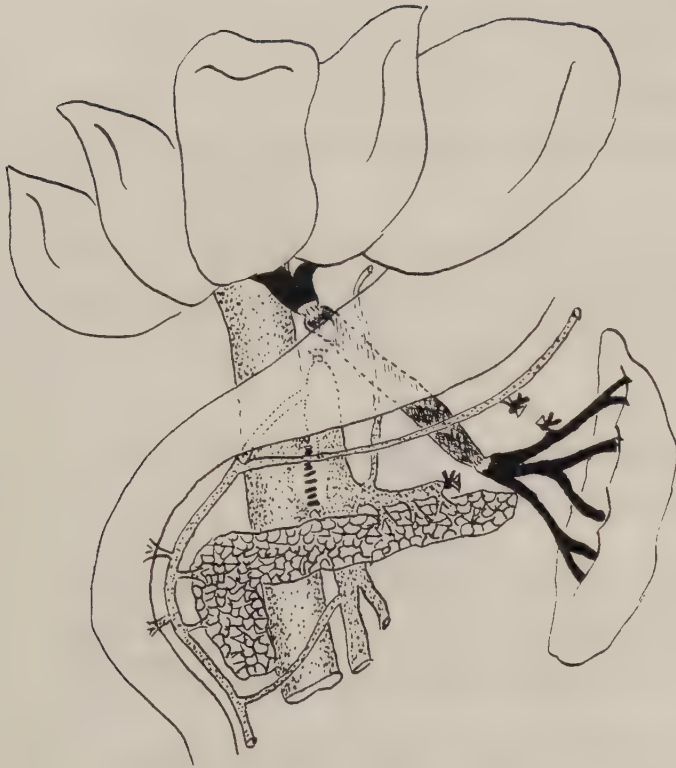
- Le rôle qualitatif du sang portal

est en effet le quatrième facteur invoqué pour expliquer les observations de Von Eck. Nous avons vu le rôle tout à fait privilégié du sang portal vis à vis du maintien de la fonction hépatique et plus précisément de l'insuline comme facteur indispensable à cette intégrité.

Aussi, logiquement, Starzl (225, 228, 229) considère que l'absence d'insuline arrivant directement au foie représente la cause essentielle des troubles observés après porto-cave totale.

2 - Rôle respectif du débit portal et de l'insuline dans la physiopathologie des shunts porto-caves (M. Pouyet, 182) :

L'intrication de ces deux facteurs rend difficile l'analyse de leur rôle respectif. Cependant, si l'insuline a un rôle prépondérant, un montage



Série N° 3

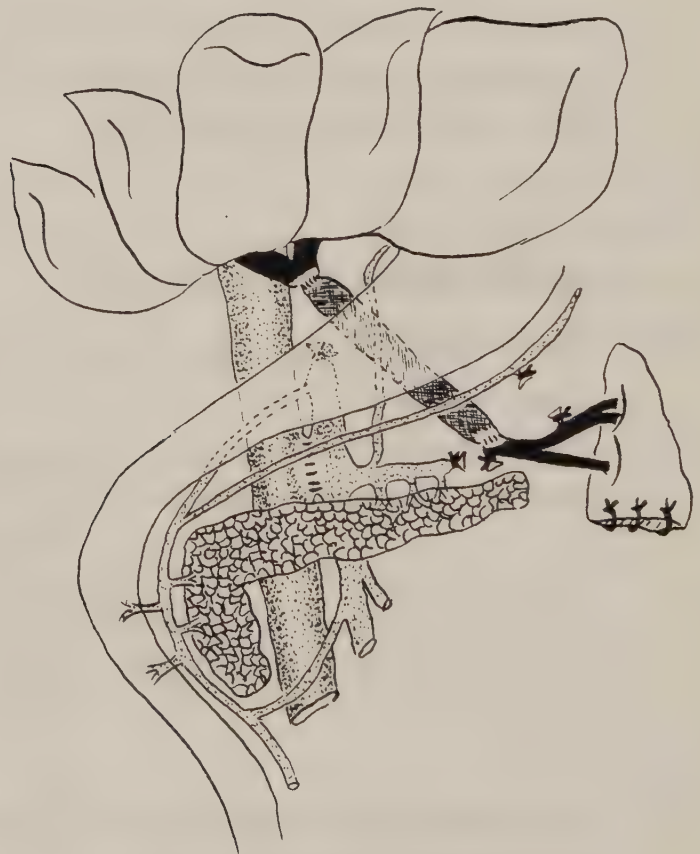
Le foie reçoit par sa Veine Porte
le sang splénique
(20% du débit)

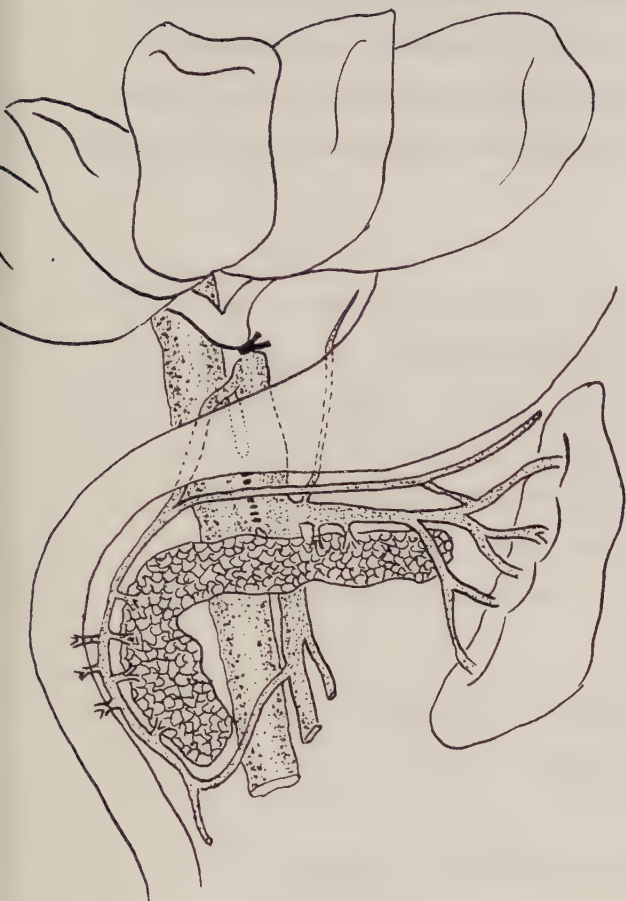
4 chiens sur 5 survivent
après 45 jours.

Série N° 4

Une hémisplénectomie
réduit le débit portal
à 10% du débit normal

2 survies sur 5 animaux
opérés.



Série 1

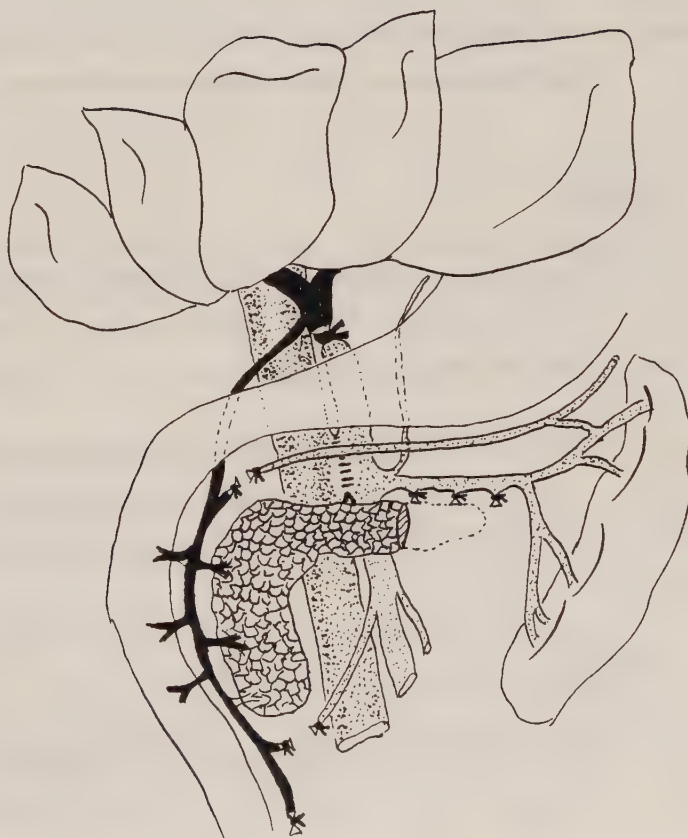
DERIVATION PORTO-CAVE TOTALE

Conséquences presque toujours
facheuses.

Série 2

ISOLEMENT PANCREATIQUE

Le foie ne reçoit que le contingent
duod.-pancréatique,
soit 15% du débit portal
10 animaux sur 16 survivent
après 45 jours.



laissant persister vers le foie le seul courant duodéno-pancréatique, doit toujours donner de bons résultats. A l'opposé, si le débit joue le rôle essentiel, un dispositif rétablissant un courant veineux sans le contingent pancréatique, doit entraîner des résultats simplement proportionnels au débit résiduel.

L'anatomie particulière de la veine porte du chien permet en effet de pédiculiser le retour veineux du duodéno-pancréas sur sa dernière branche, la veine pancréatico-duodénale craniale; ainsi, après ligature des connexions veineuses (cf. Schéma), seules persistent des communications intrapariétales au niveau de l'estomac et du duodénum. Celles-ci peuvent être négligées en raison du court délai d'observation (maximum : 3 mois) et surtout de l'absence d'hypertension dans le territoire portal considéré.

M. Pouyet réalise ainsi quatre séries :

- série 1 :

Anastomoses porto-caves totales (témoins) sur 14 chiens, un seul atteint le 45ème jour sans lésions hépatiques histologiques importantes.

- série 2 :

Le foie ne reçoit par sa veine porte que le sang duodéno-pancréatique soit environ 15% du débit portal normal; le reste du sang portal étant dérivé vers la veine cave.

Sur 16 chiens, 10 survivent normalement jusqu'au 45ème jour et n'ont pas d'anomalies hépatiques histologiques. 4 sont morts dans un délai moyen de 32 jours et 2 autres présentaient une stéatose majeure.

- série 3 :

Grace à un greffon veineux interposé, le foie va recevoir le sang splénique et lui seul (20% du débit portal).

4 des 5 animaux survivent normalement jusqu'au 45ème jour, et ne présentent pas d'anomalies hépatiques histologiques.

On réalise au 45ème jour une splénectomie qui transforme le montage en shunt porto-cave total. Trois cas sont analysables, et l'évolution y est constamment fâcheuse; décès par cachexie avec d'importantes lésions histologiques du foie.

- série 4 :

Montage identique à la série 3, mais en réalisant une hémisplénectomie le débit portal est donc ramené à 10 % de sa valeur initiale.

Sur 5 animaux, 2 survivent normalement, jusqu'au 45ème jour sans lésion hépatique nette.

La comparaison de ces résultats permet de préciser certains points :

- 1 - Le seul contingent duodéno-pancréatique, qui apporte directement au foie la totalité de l'insuline sécrétée ne protège pas à coup sûr des altérations dues aux shunts porto-caves puisque 10 animaux seulement sur 16 atteignent le 45ème jour en bonne condition (soit 62,5 %).
- 2 - La tolérance plus ou moins grande au shunt porto-cave s'organise en fonction pure du débit conservé ou rétabli par la veine porte :

. série 4 (hémi-rate)	: 10 % du débit → 40 % de survie
. série 2 (duodéno-pancréas)	: 15 % du débit → 62,5 % de survie
. série 3 (rate)	: 20 % du débit → 80 % de survie
- 3 - Il semble qu'un débit portal au minimum égal à 25 ou 30 % du débit normal, et compte tenu de l'hyperdébit réactionnel de l'artère hépatique, suffit à éviter les troubles de la fistule d'Eck.

- 4 - Le foie est capable de tolérer un certain hypodébit portal mais ne s'y adapte pas puisqu'une nouvelle frustration (splénectomie après 45 jours) est suivie des troubles identiques à ceux d'une anastomose porto-cave de première intention : il n'y a donc pas d'accoutumance à un hypodébit portal.
- 5 - Enfin, remarquons que ces conclusions, qui vont à l'encontre des propositions de Starzl préconisant l'insuline comme facteur unique, sont aussi valables pour tout autre facteur d'origine pancréatique et notamment le glucagon. Ils ne jouent qu'un rôle connexe et parviendront au foie en quantité suffisante si un débit hépatique total suffisant persiste.

Enrichis de ces nouvelles considérations, nous pouvons mieux comprendre les résultats des différentes anastomoses porto-systémiques expérimentales.

3 - Les différentes anastomoses porto-caves expérimentales :

En dehors des dérivations portales totales, deux types de dérivations ont été fréquemment employées lors d'études expérimentales :

- . les dérivations porto-caves partielles,
- . les transpositions porto-caves remplaçant le sang portal dérivé par un apport systémique.

a) Les anastomoses porto-caves partielles :

Elles sont de différents types selon l'importance du contingent portal qui garde une destinée hépatique.

- Les anastomoses mésentérico-caves :

Nous avons vu que dès 1965 Jolly et Coll. avaient montré que la dérivation de la totalité du sang mésentérique était bien tolérée chez un chien normal : sur 9 chiens, un seul a présenté, après un an, une

perte de poids hépatique significative et une surcharge lipidique évoquant les troubles de la fistule d'Eck.

Ces résultats sont retrouvés par D. Louis (125) chez le rat, mais il semble que cet animal supporte étonnamment bien l'anastomose porto cave totale, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats de la mésentérico-cave.

- Anastomoses mésentérico-caves + pancréatectomie :

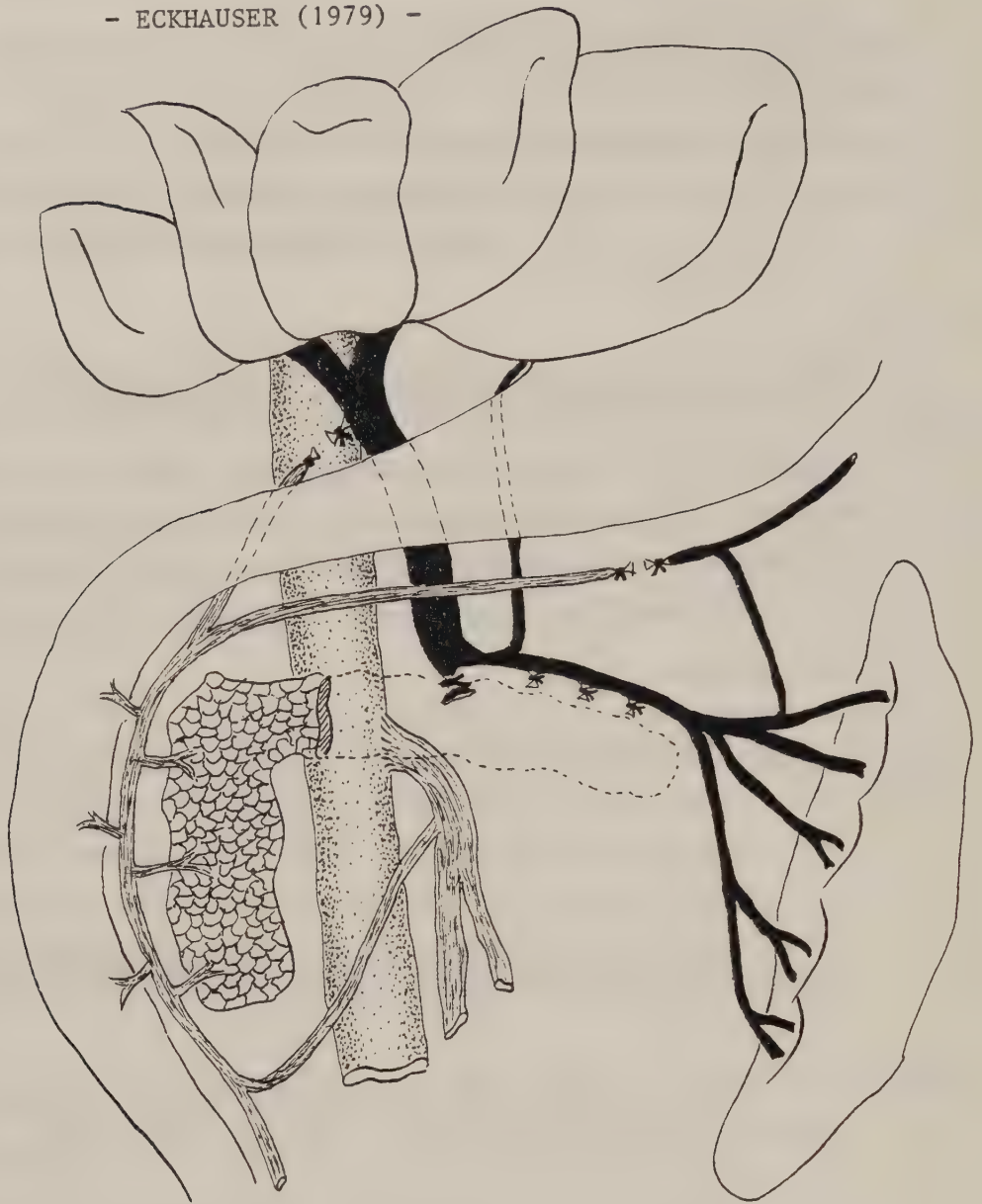
Serrou (212) nous rappelle le rôle de l'insuline; il réalise, chez le chien, des séries d'anastomoses porto-caves partielles (spléno-caves, mésentérico-caves et splénomésentérico-caves) auxquelles il associe éventuellement des ablations d'organes (rate ou pancréas).

Il constata alors :

- . Que les anastomoses porto-caves partielles isolées n'entraînent des lésions hépatiques (surcharge lipidique + oedèmes) que lorsque le débit hépatique total chute de plus de 30 % du débit initial. Encore, ces lésions restent-elles discrètes et ne s'accompagnent pas d'atrophie même après spléno-mésentérico-cave qui entraîne pourtant une chute du débit hépatique total de 45 %.
- . Si la splénectomie n'a pas de conséquences hépatiques, la pancréatectomie isolée ou associée à une anastomose mésentérico-cave entraîne une atrophie hépatique importante avec déglycogénéation et stéatose, bien que la baisse du flux hépatique total soit moins importante qu'après spléno-mésentérico-cave.
- . Ces troubles sont prévenus par l'administration sous-cutanée d'insuline. Donc, après une anastomose mésentérico-cave associée à une pancréatectomie, le foie ne recevant que le sang gastro-splénique ne s'atrophie pas si un traitement substitutif à l'insuline est établi par voie systémique.

L'insuline apparaît donc bien comme un facteur hépatotrophique mais d'importance secondaire, puisque son apport direct au foie n'est pas indispensable.

- ECKHAUSER (1979) -



Le foie ne reçoit pour sa Veine Porte que le sang gastro - splénique; soit 30 % du débit Portal.

Après 6 semaines, tous les chiens survivent, mais il existe une légère atrophie hépatique.

- Anastomoses pancréatico-mésentérico-caves :

Eckhauser (55) réalise un montage dérivant vers la veine cave le sang mésentérique et duodéno-pancréatique (l'extrémité caudale du pancréas, dévascularisée par l'isolement des différents territoires vasculaires, doit être reséquée). Le foie ne reçoit donc que le contingent gastro-splénique par sa veine porte, soit 30 % du débit portal normal. Tous les chiens survivent à 6 semaines, malgré une légère atrophie hépatique.

Cette observation confirme la bonne tolérance du foie au shunt du sang pancréatique à condition qu'un débit portal minimum soit maintenu.

- Les anastomoses gastro-splénomésentérico-caves :

Nous avons vu que pour M. Pouyet (182) la conservation vers le foie d'un seul contingent duodéno-pancréatique ne protégeait pas à coup sûr le foie de l'atrophie (62,5 %).

Déjà, Serrou (212) notait une surcharge lipidique et oedémateuse après anastomose spléno-mésentérico-cave (Il ne précisait pas le devenir du contingent gastrique).

Cyschieri (44) compare le devenir de dérivations portales totales et de dérivations gastro-splénomésentériques chez le porc.

Si les premières sont constamment et rapidement fatales, le maintien du contingent pancréatique a permis des survies au prix de certains troubles de type encéphalopathique et d'une certaine atrophie hépatique.

L'étude histologique montre, par ailleurs, des lésions hépatiques différentes chez les porcs morts dans le premier mois et ceux qui ont survécu plusieurs mois (dans le premier cas, on note une congestion centro-lobulaire focale alors que dans le deuxième groupe, il existe une atrophie centrolobulaire et des modifications lipidiques semblant proportionnelles à la durée de la survie).

Une estimation du flux hépatique par l'étude des clearances de la BSP permet de retrouver cette séparation en deux périodes post opératoires.

En effet, la baisse du flux hépatique n'est pas maximum aussitôt après la dérivation gastro-splénomésentérico-cave :

- . une semaine après l'anastomose, le flux hépatique est tombé à 55 % de sa valeur initiale (par privation directe du sang portal),
- . après un mois, le flux hépatique ne représente que 39 % de sa valeur initiale (l'atrophie du parenchyme entraînant une diminution de la masse hépatique fonctionnelle),
- . après plusieurs mois, le flux augmente par adaptation du flux de l'artère hépatique.

Il est ainsi intéressant de noter que la mortalité maximum correspond à cette période où le débit hépatique total est à son plus bas niveau.

Il ressort donc de cette étude expérimentale des différentes anastomoses porto-caves partielles que, dans la pratique, seul le débit pourra jouer un rôle néfaste dans le maintien de l'intégrité hépatique.

b) Les transpositions porto-systémiques :

- Transposition porto-cave :

Nous avons déjà évoqué les premières constatations de Child (39).

Une transposition porto-cave totale qui revascularise la veine porte avec la totalité du sang cave inférieur, prévient les troubles de la fistule d'Eck, le foie est seulement moins riche en glycogène et semble régénérer plus lentement.

Ces résultats sont retrouvés par Ryan (202) chez le rat qui note toutefois une très discrète atrophie hépatique et une congestion minime des sinusoides après transposition porto-cave.

La même équipe (Blumgart, 17), par une méthode de clearance au 85 Krypton, a confirmé l'identité des débits de la veine cave inférieure après

transposition, et de la veine porte avant l'intervention.

Malgré cette égalité des débits, il note une certaine atrophie hépatique six semaines après la transposition mais nettement moins importante qu'après dérivation portale totale.

Bien que réalisées sur des rats, ces expériences tendent néanmoins à montrer que la conservation du flux portal, si elle est une condition nécessaire, n'est peut être pas suffisante au maintien de l'intégrité hépatique.

- Transposition porto-rénale :

Une plus grande facilité technique et une application humaine plus directe ont fait choisir à M. Dermott et son équipe (Ono, 1965) la veine rénale droite pour revasculariser le segment hépatique de la veine porte après shunt porto-cave total.

Ses résultats sont très éloquentes, 17 chiens ont survécu six mois après transposition porto-rénale. Ils sont restés en bonne santé et ne présentaient ni atrophie ni lésions hépatiques histologiques.

Le flux hépatique total est alors égal à 97,1 % du flux pré-opératoire.

- Les artérialisations portales :

L'utilisation du sang artériel pour suppléer une dérivation portale totale a été réalisée par de nombreux auteurs avec des résultats très inégaux. Si l'anastomose aorto-porte termino-terminale (Markowitz, 1951) est incompatible avec la vie, des techniques plus satisfaisantes ont été utilisées par Fisher (1962) et Mc Credie (1927) à l'aide de greffon veineux aorto-porte.

- . sur foie sain, l'artérialisation améliore très nettement les résultats de l'anastomose porto-cave termino-latérale et évite l'atrophie hépatique, mais les trop fortes pressions ainsi réalisées sont responsables de lésions de l'arbre portal puis du parenchyme hépatique (Zuidema, 1966 - Schwartz 1960).

Chez des animaux rendus cirrhotiques par le Tetrachlorure de Carbone, Mc Credie (1926) constate qu'une anastomose porto-cave seule est mieux supportée qu'une anastomose porto-cave avec

artérialisation de l'extrémité hépatique de la veine porte qui entraîne rapidement une défaillance hépatique mortelle.

Par contre, Lecomte (108) montre que chez le rat cirrhotique, l'artérialisation portale à partir de l'artère rénale droite améliore les résultats précoces des shunts porto-caves, mais entraîne secondairement une dégradation du fonctionnement hépatique avec d'importantes lésions histologiques.

Il apparait donc qu'une artérialisation incontrôlée entraîne plus ou moins rapidement des lésions hépatiques qui font perdre le bénéfice du flux retrouvé (Mallet-Guy, 142).

C'est pourquoi Adamsons (4) eut l'idée de réaliser une artérialisation mesurée qui n'apporterait au segment hépatique de la veine porte qu'un flux identique au flux portal normal.

Pour cela il utilise la branche inférieure de l'artère splénique et réussit à maintenir des chiens en parfaite santé pendant plus de deux ans sans atrophie ni lésions histologiques importantes, montrant bien ainsi qu'une suppléance artérielle contrôlée peut parfaitement éviter les inconvénients hépatiques d'une dérivation portale totale.

L'étude de ces transpositions porto-systémiques montre donc là encore que :

- + l'apport direct au foie du sang portal n'est pas nécessaire,
- + il peut être remplacé par un apport systémique, veineux ou même artériel à condition que le débit ne dépasse pas trop un débit portal normal.

En conclusion :

Deux facteurs sont impliqués dans les troubles observés expérimentalement après dérivations porto cave :

1 - L'insuline

Mais l'apport direct au foie de l'insuline n'est pas nécessaire; en raison de sa faible consommation périphérique, la voie systémique a

les mêmes propriétés que l'apport portal. Un shunt porto-cave est simplement suivi d'une élévation de l'insulinémie (doublée en quelques semaines) alors que la glycémie reste un peu élevée (Soeters, 221). Cette hyperinsulinémie liée à une dégradation hépatique "retardée" peut être rapprochée des taux nécessaires à l'équilibration d'un diabète par voie systémique.

Surtout l'insuline seule ne suffit pas à éviter les troubles de l'anastomose porto-cave totale.

2 - Le débit hépatique total :

Après dérivation portale totale, l'augmentation du flux artériel ne suffit pas.

Il est nécessaire d'ajouter un apport au moins égal à 30 % du flux portal normal sans lui être trop supérieur.

La conservation ou la restauration d'un flux portal dans ces conditions suffit pour éviter les troubles de la fistule d'Eck.

Dans la pratique, seul le débit joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité hépatique après shunt porto-cave, dans la mesure où l'insuline est habituellement sécrétée ou administrée en quantité suffisante pour équilibrer la glycémie.



B - APPLICATIONS CLINIQUES

1 - Les particularités anatomiques et physiologiques des dérivations

portales chez l'homme :

Depuis 1945 (Whipple, 258 - Blakemore, 16), de nombreuses méthodes chirurgicales visent à diminuer le risque hémorragique des hypertensions portales en dérivant une plus ou moins grande partie du sang portal vers le territoire systémique.

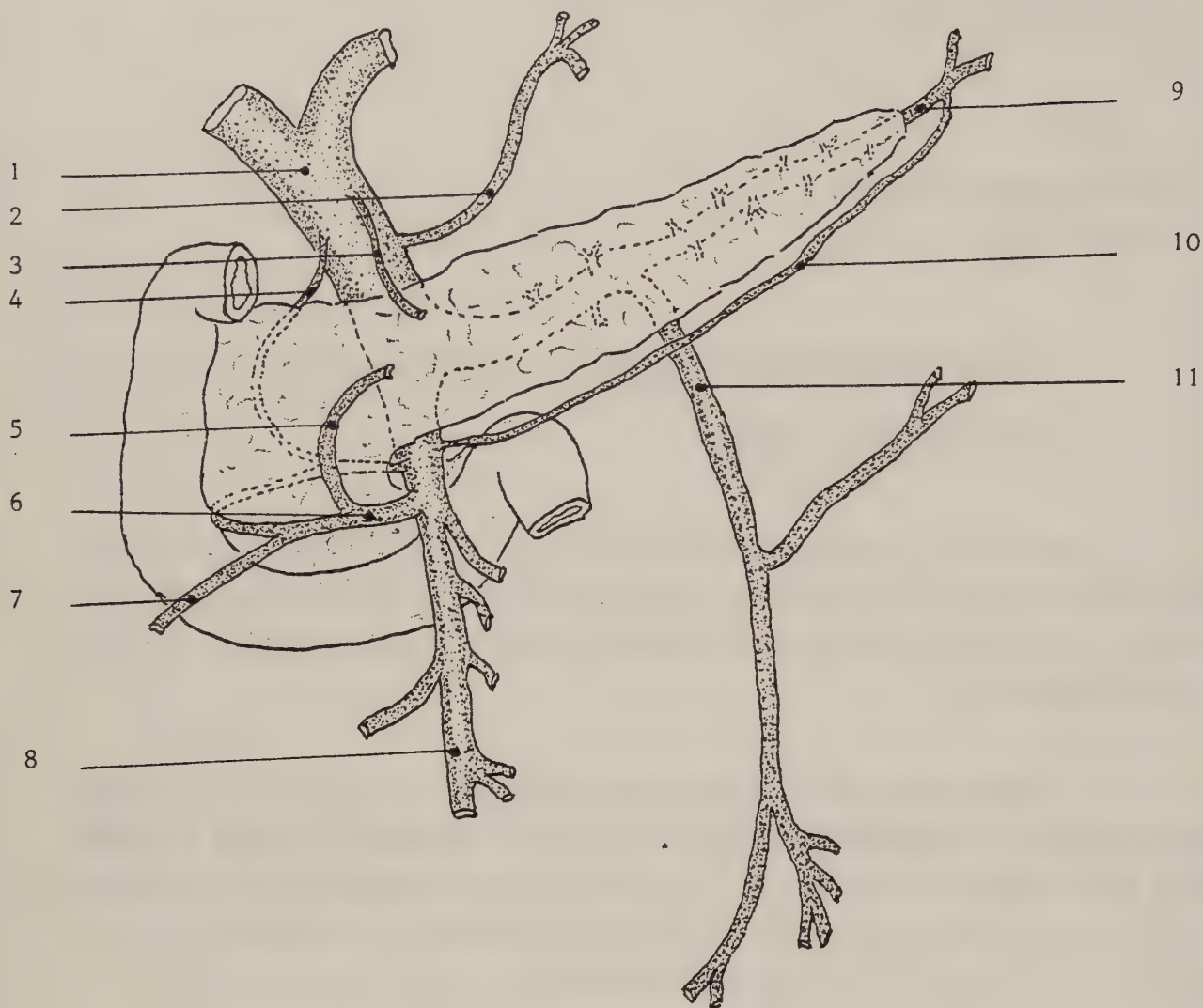
L'importance et la fréquence des troubles post opératoires, déchéance hépatique et encéphalopathie porto-cave, ont rapidement tempéré l'enthousiasme des premiers résultats, et l'on s'oriente actuellement vers la recherche du shunt qui ménagerait au mieux les fonctions hépatiques sans perdre de son efficacité au niveau des varices oesophagiennes.

L'expérimentation animale nous a montré que, sur l'animal sain, à foie normal :

- a) le maintien de l'intégrité fonctionnelle hépatique est sous la seule dépendance du débit conservé ou rétabli par la veine porte.
- b) un certain hypodébit semble tolérable, mais il n'existe aucune accoutumance à une nouvelle frustration.
- c) un hyperdébit non contrôlé a lui-aussi des conséquences très préjudiciables au fonctionnement hépatique.

A la lumière de ces résultats, nous nous proposons d'analyser les dérivations porto-systémiques les plus fréquemment réalisées, et en l'absence

ANATOMIE DU SYSTEME PORTE DE L'HOMME



- 1 : Tronc Porte
- 2 : Veine Coronaire stomachique
- 3 : Veine pylorique
- 4 : Arcade pancréatico - duodénale supérieure
- 5 : Veine gastro - épiploïque
- 6 : Tronc de Henlé
- 7 : Veine Colique supérieure droite
- 8 : Veine mésentérique supérieure
- 9 : Veine splénique
- 10 : Veine pancréatique inférieure
- 11 : Veine mésentérique inférieure

de la dérivation idéale, de définir une conduite à tenir qui, à terme, devrait permettre de préciser les possibilités chirurgicales dans le traitement de l'hypertension portale.

Mais l'extrapolation des données expérimentales aux problèmes rencontrés en clinique doit au préalable tenir compte de deux différences fondamentales; il s'agit d'hommes, et ils sont, le plus souvent, cirrhotiques.

a) Les particularités anatomiques et physiologiques du foie et du système porte de l'homme n'ont, en pratique, que peu d'importance.

. Rappelons l'inversion, par rapport au foie du chien, du rapport des poids des lobes hépatiques droit et gauche.

. Le drainage veineux du pancréas présente, lui-aussi, certaines particularités. Il est différent pour le duodéno-pancréas et le pancréas gauche (Bouchet et Cuilleret, 19) :

- + le duodéno-pancréas est tributaire du tronc porte et de la veine mésentérique supérieure par l'intermédiaire de quelques rameaux se jetant directement dans le confluent portal et surtout de deux arcades pancréatico-duodénales supérieure et inférieure;
- + le pancréas gauche est drainé dans la veine splénique par de nombreux petits rameaux amarrant la veine à la face postérieure de la glande. Aussi, la prédominance des îlots de Langerhans au niveau du corps et de la queue du pancréas renforce-t-elle l'importance qualitative du flux veineux splénique.

b) Les transformations architecturales et hémodynamiques du foie cirrhotique l'éloigne par contre bien davantage des conditions de l'expérimentation sur animal sain.

Quelque soit son étiologie et son type anatomique, la cirrhose est en effet caractérisée par le développement de nodules de régénération associé à une fibrose diffuse. L'architecture lobulaire disparaît pour faire place aux nodules de régénération, entourés de toute part, comme "un ballon dans un filet"

par un lacis vasculaire constituant un véritable angiome, mais qui n'apporte au nodule lui-même qu'une vascularisation anormale et précaire (Caroli, 37).

A l'aide de moulages vasculaires, Purriel (187) a pu classer les altérations vasculaires intra-hépatiques en quatre stades évolutifs :

. Stade 1 : altération des veines sus hépatiques plus fragiles en raison de l'absence d'enveloppe conjonctive; elles sont comprimées et souvent inflammatoires; la disparition des ramifications d'origine donnant à l'ensemble un aspect en "arbre taillé". A ce stade, les lésions portales sont discrètes.

. Stade 2 : les deux réseaux veineux sont atteints et il se développe entre eux des communications bi-veineuses réalisant des shunts porto-caves intra-hépatiques spontanés.

. Stade 3 : une augmentation de la circulation artérielle se substitue aux communications porto-sus-hépatiques précédentes; elles fournissent alors l'essentiel de la circulation péri-nodulaire.

. Stade 4 : à la situation précédente, vont s'ajouter des anastomoses artériolo-veineuses dont l'importance croissante va transformer la veine porte en voie de drainage du courant artériel.

Ces remaniements architecturaux sont à l'origine d'importantes modifications hémodynamiques :

b-1) Ils réalisent une véritable artérialisation portale :

En effet, le flux veineux portal est souvent diminué, et Warren (250) distingue trois stades suivant que ce flux sera conservé (stade I), légèrement abaissé (stade II) ou très diminué pouvant au maximum être inversé (stade III).

Par contre, le flux artériel hépatique est habituellement augmenté mais il est insuffisant pour éviter la baisse du débit hépatique total comme le montrent les études de clearances à la BSP.

Ainsi, en cas de dérivation portale chirurgicale, le maintien de l'intégrité fonctionnelle du foie sera laissé aux seules possibilités d'adaptation de l'artère hépatique.

- b-2) Le développement des communications artério-portales intra-hépatiques semble, paradoxalement, préparer le foie au shunt porto-cave.

Ces communications existent déjà dans un foie normal; en effet, sur foie isolé, la perfusion de l'artère alimente la veine porte avant la veine cave. Mais leur extrême développement et la constitution des nodules angiomateux permettent au foie cirrhotique, plutôt qu'au foie sain, une bien meilleure tolérance à la frustration portale (Warren, 250).

Ceci explique aussi les conséquences toujours catastrophiques des shunts porto-caves en cas d'H.T.P. par bloc "présinusoïdal" comme dans les bilharzioses hépatiques (Hassab, 88) et certaines fibroses congénitales, où l'architecture hépatique est conservée (Mikkelsen, 159) ou bien des APC de nécessité réalisées au cours d'une duodéno-pancréatectomie céphalique avec résection du confluent portal. (Hubbard, 94 - Mc Dermott, 128).

- b-3) Enfin, conséquence la plus évidente de ces lésions hépatiques, l'hypertension portale d'amont est liée à la compression des veinules sus-hépatiques par les nodules de régénération, mais aussi à des thromboses de ces mêmes veinules et à une hyperpression au niveau des sinusoides directement liées à leur artérialisation (Léger, 116-117).

Cette H.T.P. est à l'origine de la splénomégalie et des shunts porto-caves spontanés, pariétaux et surtout oesogastriques dont la valeur de décompression est toujours insuffisante. Par contre, la formation d'une ascite ne semble pas sous la seule dépendance de l'hyperpression portale; sa rareté en cas d'H.T.P. sans cirrhose démasque le rôle de l'insuffisance hépato-cellulaire et notamment de l'hypo-albuminémie (Smith, 220) et de la transsudation à travers la capsule de Glisson.

La rupture des varices oesophagiennes est la plus grave des complications de l'hypertension portale, et est responsable de 34 % des décès dans l'histoire naturelle des cirrheses (Garceau, 72).

En pratique, elle pose l'indication de dérivation porto-systémique chirurgicale, qui aura donc pour but de diminuer suffisamment la pression portale dans ce territoire où elle représente un danger vital.

Mais certaines complications spécifiques des shunts porto-caves risquent d'entâcher le bénéfice obtenu au niveau de la décompression des varices oesophagiennes (PALMER, 171).

c) Les complications spécifiques des dérivations portales :

La dérivation portale totale chez l'animal à foie sain entraîne :

- . une atrophie hépatique (le poids du foie est réduit de 50 %) (Fisher, 63),
- . une déchéance fonctionnelle du foie rapidement mortelle,
- . des troubles neuro-psychiques décrits par Pavlov comme "meat intoxication" et dont les conditions de survenue, les caractères cliniques et évolutifs sont tout à fait comparables à l'encéphalopathie porto-cave chez l'homme.

Qu'en est-il chez l'homme de ces complications après anastomose porto-cave sur foie cirrhotique ?

- c-1) L'atrophie hépatique n'a jamais été clairement démontrée : Léger (117) mesurant le poids de 278 foies ne trouve aucune variation significative après shunt porto-cave par rapport à une série de foies cirrhotiques non opérés.

Histologiquement, les seules modifications retrouvées après A.P.C. sont représentées par des plages de nécroses et une stase biliaire tout à fait anormale.

c-2) La déchéance fonctionnelle hépatique :

Il est souvent difficile d'apprécier la responsabilité du shunt dans la survenue d'une défaillance hépatique chez des malades dont la cirrhose a atteint un stade très avancé et qui, bien souvent, n'ont pas totalement interrompu leur intoxication alcoolique.

Néanmoins, il est tout à fait remarquable que l'insuffisance hépatique représente 60 % des causes de décès post-opératoires tardifs (Jackson, 99) alors qu'elle n'est responsable que de 30 % des décès chez les cirrhotiques non opérés (Reichle 191).

Par ailleurs, le fait que les shunts porto-caves ne parviennent pas à augmenter de façon significative la survie à long terme (Grace, 81 - Warren, 252), bien qu'ils suppriment le risque hémorragique, montre bien qu'il s'agit réellement d'une augmentation du nombre d'insuffisances hépatiques mortelles (Conn, 41).

c-3) L'encéphalopathie porto-cave :

C'est un ensemble de troubles neurologiques et psychiques déterminés par des perturbations fonctionnelles cérébrales. Son évolution n'est pas parallèle à la déchéance fonctionnelle hépatique.

Sa physiopathologie n'est pas encore élucidée (Delafosse, 48 - Vinel, 249).

Son association avec une ammoniémie élevée, son déclenchement par l'ingestion de protides ou l'administration de sels d' NH_3 ont tout d'abord évoqué une intoxication ammoniacale. En fait, des discordances fréquentes entre l'ammoniémie et les signes neurologiques ou électro-encéphalographiques et l'absence de coma dans les hyperammoniémies congénitales, font le plus souvent considérer l'ammoniémie comme un témoin mais non la cause des troubles observés. D'ailleurs, les dérivations mésentérico-caves n'entraînent jamais d'encéphalopathie alors que les produits d'origine intestinale et l'ammoniaque sont en quantité importante dans le sang systémique.

D'autres toxiques ont été incriminés sans qu'il ne soit jamais possible de prouver leur responsabilité : Méthionine, Acides gras à chaîne courte, Phénols, etc...

Plus récemment, a été élaborée la théorie des faux neuro-transmetteurs adrénérgiques.

Fischer, 66-67) a montré qu'il existait une relation très étroite entre les troubles neurologiques et l'équilibre des acides aminés plasmatiques (augmentation des Ac A aromatiques).

Le foie a pour rôle de transformer la phénylalanine en tyrosine qui franchit la barrière hémoméningée pour être transformée à son tour en Dopa, Dopamine et Noradréline, qui sont les transmetteurs synaptiques cérébraux.

Lorsque le foie ne parvient plus à synthétiser suffisamment de Tyrosine, la Phénylalanine va se trouver, par compétition, en concentration très élevée dans le liquide céphalo-rachidien et sera transformée en Phényl-éthylamine, Phényl-éthanolamine, tyramine et Octapamine qui vont déplacer les vrais neuro-transmetteurs.

Si certains essais thérapeutiques (perfusion d'acides aminés ramifiés) semblent confirmer de façon prometteuse cette théorie, de nombreux aspects restent mystérieux ou contradictoires.

En fait, quelqu'en soit le mécanisme intime, l'encéphalopathie hépatique traduit la défaillance de certaines fonctions d'épuration ou de synthèse du foie. Or, comme nous l'avons vu à propos de l'insuline, la dérivation de sang portal, en elle-même, n'a de conséquences fâcheuses que dans la mesure où le débit de perfusion et l'activité métabolique du foie sont insuffisants pour assurer un métabolisme "retardé" des différentes substances véhiculées par le sang portal.

Or, nous avons vu l'importance du débit dans le maintien de l'activité hépatique. Il apparaît donc être l'élément qui va déterminer la fréquence et la gravité des complications après dérivation porto-systémique. Marion (150) a pu guérir des encéphalopathies par simple resserrement d'une anastomose porto-cave latéro-latérale.

Ainsi, Warren (250) constate-t-il que ces complications seront d'autant plus sévères que les modifications hémodynamiques entraînées par le shunt sont plus importantes. Autrement dit, une dérivation portale sera plus néfaste lorsqu'il existe un bon flux portal en pré-opératoire et

inversement.

De nombreuses études hémodynamiques (Mc Dermott, 130 - Reynolds, 196 - Basu, 9) sont venues confirmer ces constatations dans les cas extrêmes (flux portal pré-opératoire excellent, ou nul) et sont à l'origine des techniques récentes de dérivation tendant à conserver ou à rétablir autant que possible le flux portal pré-opératoire.

En fait, dans la grande majorité des cas, les données hémodynamiques sont beaucoup moins tranchées, et certaines études tendraient à montrer que le débit portal n'a pas le rôle déterminant qu'on a pu lui prêter. (Burchell, 31 - Resnick, 192 - Bismuth, 14).

En conclusion :

Deux attitudes de principe semblent se dégager parmi les chirurgiens face aux dérivations porto-systémiques :

- Pour certains, le type de shunt n'est pas important, seul compte son efficacité (Bismuth, 14). L'encéphalopathie porto-cave n'étant qu'une étape dans la déchéance progressive du foie cirrhotique, elle reste indépendante de la dérivation portale (Resnick, 193).

Etant donné le caractère irréversible des lésions hépatiques, le seul recours lors de la survenue de ces complications, sera peut être la transplantation hépatique (orthotopique avec hépatectomie pour Calne, 36).

- Pour d'autres, il faut poursuivre la recherche du shunt idéal.

Dans cet optique, nous pouvons résumer les caractères d'un flux hépatique acceptable en post-opératoire :

- . Du point de vue qualitatif, l'expérimentation animale nous a montré que l'on pouvait indifféremment remplacer le sang portal artériel ou veineux systémique.

- . Du point de vue quantitatif, nous avons vu la nécessité de

conserver un débit hépatique total aussi proche que possible du débit pré-opératoire et les dangers des hypo et des hyperdébits trop importants.

- + En cas de flux portal conservé (stade I de Warren), toute dérivation porto-systémique entraînera une chute du débit hépatique. Il faut donc limiter au maximum la quantité de sang dérivée (dérivations sélectives) ou bien la remplacer par un apport systémique équivalent.
- + En cas de flux portal inversé (9 à 32 % des cas suivant les auteurs), la seule interruption du tronc porte équivaut déjà à une augmentation du flux hépatique. Cette augmentation est habituellement modérée et parfaitement bien tolérée, mais il est des cas exceptionnels (Warren, 252 - Garret, 74) où elle a pu être rendue responsable d'ascite post-opératoire intarissable par hypertension sinusoidale. Cette complication devrait donc être prévenue par le contrôle du débit de l'artère hépatique en cas de flux portal hépatofuge trop important.

En somme, le shunt idéal doit pouvoir abaisser la pression portale dans le territoire gastro-oesophagien, tout en ménageant un débit hépatique aussi proche que possible du débit pré-opératoire, et ceci de façon durable.

Quelles sont, parmi les anastomoses les plus souvent réalisées, celles qui répondent le mieux à cet objectif ?

2 - Analyse des principales dérivations porto-systémiques :

a) Les shunts conventionnels :

Malgré la multiplication des variantes techniques, nous pouvons dégager deux types de dérivations : le shunt porto-cave terminolateral (APCTL) et les shunts latéraux ou leurs équivalents.

a-1) L'anastomose porto-cave termino-latérale (APCTL)

Elle réalise une dérivation de la totalité du sang portal dans la veine cave inférieure. Le foie ne reçoit donc que l'apport artériel hépatique qui va augmenter par rapport au flux artériel pré-opératoire de façon variable : 20 % (Ferguson, 59) - 48 %; (Panke, 172 - Price, 183).

Le résultat hémodynamique au niveau du foie dépend donc de l'augmentation de ce flux artériel et de l'état du flux portal pré-opératoire; un tel shunt sera en effet d'autant mieux supporté que le flux portal sera plus faible ou inversé avant la dérivation.

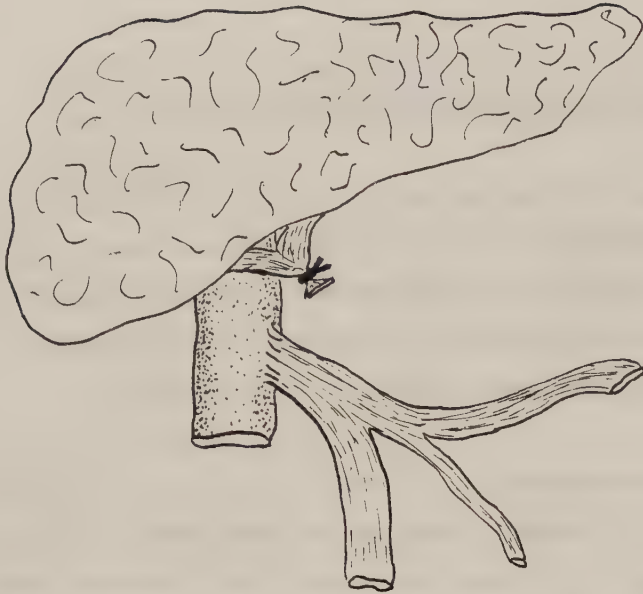
L'APCTL est constamment efficace sur l'hyperpression portale : la pression baisse de plus de 50 % en moyenne. La diminution des résistances va par ailleurs entraîner une augmentation du flux portal responsable d'une augmentation de l'absorption intestinale (Price, 183 - Reynolds, 196).

Enfin, sa simplicité technique, le faible taux de thrombose post-opératoire concourent à en faire une dérivation très fréquemment réalisée. (Mercier, 157).

Sous l'angle de l'expérimentation, l'APCTL répond parfaitement à la grande majorité des cas d'inversion du flux portal : elle se solde par une légère augmentation du débit hépatique et il est exceptionnel que cet hyperdébit soit suffisamment important pour entraîner la formation d'une ascite post-opératoire majeure.

Cette dérivation semble encore satisfaite en cas de maintien d'un flux portal faible en pré-opératoire : la privation d'un tel débit reste habituellement, compte tenu de l'adaptation du flux artériel, dans les limites des hypodébites acceptables.

Par contre, lorsqu'il existe un flux portal important avant l'intervention, la chute du débit hépatique consécutif à la dérivation sera à l'origine d'un fort pourcentage



ANASTOMOSE PORTO CAVE
TERMINO - LATERALE



ANASTOMOSE PORTO CAVE
LATERO - LATERALE

d'encéphalopathie et de défaillance hépatique tardive.

a-2) Les anastomoses porto-systémiques latérales :

Qu'elles soient tronculaires (AP.C.LL) ou radiculaires (spléno-rénales ou mésentérico-caves), elles entraînent une fuite portale imprévisible et incontrôlable.

- Les anastomoses porto-caves latéro-latérales (APCLL)

Leur situation tronculaire, juste sous-hépatique, explique peut être qu'elles inversent régulièrement un flux portal conservé et qu'elles aggravent un flux rétrograde par un mécanisme de siphon; elles sont donc responsables d'une très importante diminution du flux hépatique, même si, pour certains (Mulder, 162), le sang portal rétrograde a déjà participé au métabolisme hépatique.

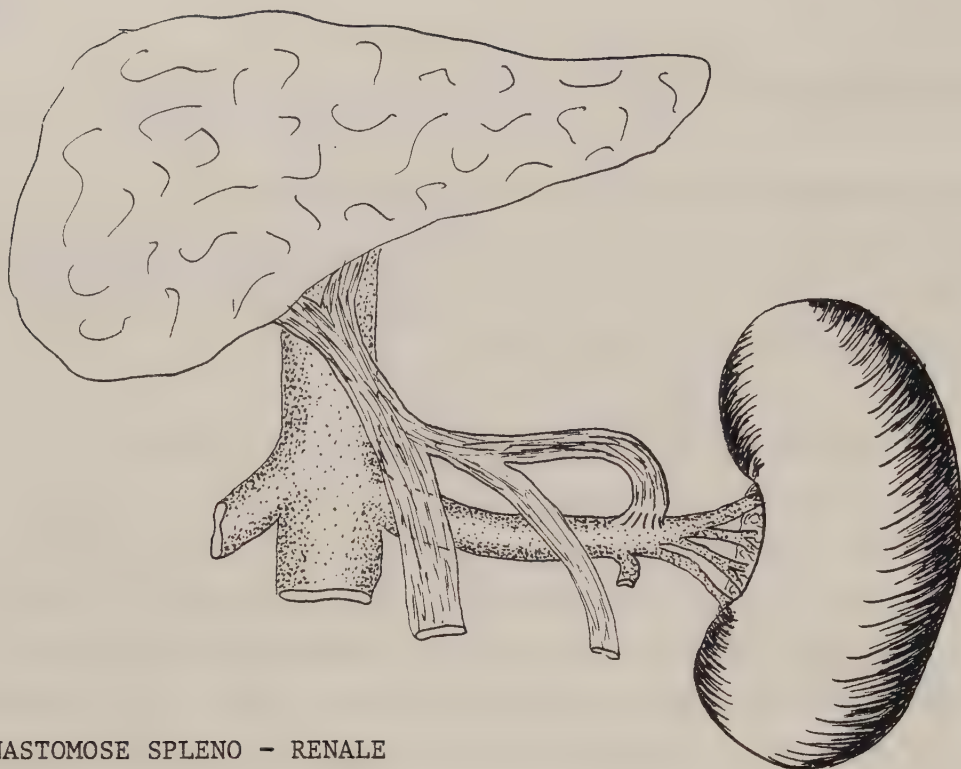
L'efficacité de l'APCLL sur l'hyperpression portale est certaine, bien que moindre que l'APCTL, mais pour certains au prix du taux bien plus élevé d'encéphalopathie et d'insuffisance hépatique post-opératoire pour Reynolds, 195 - Zuidema, 266 - Léger, 118.

Par contre, elle apparaît supérieure à l'APCTL pour le contrôle d'une ascite pré-existante (Burchel, 30) puisqu'elle décomprime le territoire hépatique.

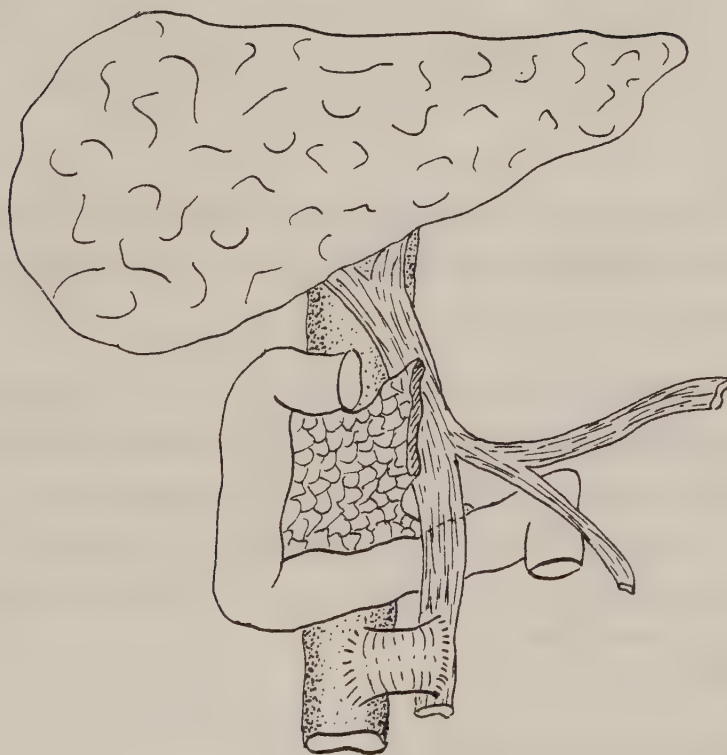
Sous l'angle théorique de l'expérimentation, c'est sans doute la plus mauvaise des dérivations porto-systémiques puisque la baisse du débit hépatique total est toujours importante : en raison de la fuite du sang splanchnique par la dérivation et du flux rétrograde à partir du foie et de l'artérialisation naturelle du cirrhotique.

- Les anastomoses spléno-rénales

De part leur situation plus périphérique et plus proche du territoire oesogastrique, elles doivent, théoriquement, ménager une partie du flux portal et décompresser préférentiellement les varices oesophagiennes.



ANASTOMOSE SPLENO - RENALE
 PROXIMALE TERMINO - LATERALE



ANASTOMOSE MESENTERICO - CAVE

(DRAPANAS)

En fait, qu'elles soient latéro-latérales ou termino-latérales proximales associées à une splénectomie, elles fonctionnent comme une dérivation latérale, inversant bien souvent le flux portal et diminuant le débit hépatique de façon variable et imprévisible.

Permettant un bon affaîssement des varices oesophagiennes, bien que la pression portale ne soit qu'incomplètement normalisée (Bismuth, 14), ses résultats semblent plus acceptables que ceux des APCLL en ce qui concerne le taux d'encéphalopathie et de défaillance hépatique post-opératoire (Turcotte, 242 - Salam, 206).

Par contre, ces anastomoses spléno-rénales se thrombosent plus fréquemment que les dérivations tronculaires, et leur réalisation peut se heurter à des difficultés locales; diamètre de la veine splénique insuffisant, absence de rein gauche ou lésion pancréatique.

- Les anastomoses mésentérico-caves

Initialement proposée par Marion (147), elles sont actuellement le plus souvent réalisées à l'aide d'une interposition prothétique suivant le procédé de Drapanas (49). Elles entraînent là aussi une fuite portale imprévisible.

Si elles permettent de réduire la pression portale de moitié, et donc d'affaîsser les varices, elles ne conservent un flux portal hépatopète que dans 50 % des cas (Drapanas, 50).

Les premiers résultats semblaient montrer une nette diminution des complications post-shunt, mais des séries plus récentes sont moins optimistes : 30 % de défaillance hépatique mortelle pour Quesada (188).

La simplicité de l'abord de chacune des veines, à distance du pédicule hépatique, explique probablement la mortalité opératoire particulièrement faible : 4 % pour Panke (172).

Vu à la lumière des résultats expérimentaux, tous ces shunts latéro latéraux sont à peu près équivalents en ce sens qu'ils



SHUNT SPLENO - RENAL DISTAL

(WARREN)

dérivent une quantité de sang portal incontrôlable et inadaptée aux conditions hémodynamiques pré-opératoires; le siège central, ou plus ou moins périphérique, ne peut garantir un débit hépatique suffisant; l'importance de ce débit étant en fait abandonné au hasard.

Depuis quelques années, de nouvelles techniques sont proposées pour résoudre ce problème.

b) Les dérivations récentes :

Trois types de procédés visent à maintenir un débit hépatique suffisant :

- . la dérivation sélective du territoire oeso-gastrique isolée de l'ensemble du système porte (Inokuchi et Warren).
- . le calibrage du diamètre d'une anastomose latéro-latérale conventionnelle (Marion)
- . l'artérialisation mesurée du segment hépatique du tronc porte après APCTL (Maillard, Matzander, Kestens...).

b-1) Les dérivations porto-systémiques sélectives :

. Le shunt spléno-rénal distal. (Warren, 251)

Warren eut l'idée de circonscrire le territoire veineux gastro-splénique et de le dériver à l'aide d'une anastomose spléno-rénale distale. Le foie continue donc à recevoir le sang mésentérique qui devrait lui éviter les troubles consécutifs à un hypodébit important.

Ce procédé semble en effet très séduisant :

- il draine sélectivement le territoire portal dangereux; varices oesogastriques et rate.
- il maintient un flux portal important sans modifier les pressions dans le territoire mésentérique. L'auteur dit même conserver

dans ce flux mésentérique un éventuel facteur hépatotrophique pancréatique.

En fait, étant donné la prédominance de la sécrétion hormonale dans le pancréas gauche, l'insuline est surtout libérée dans la veine splénique. Or, dans la technique de Warren, cette veine splénique restant en grande partie amarrée au pancréas, son contenu hormonal sera dévié vers la veine rénale gauche dans le sang systémique, ce qui limite nettement la valeur de l'argumentation de l'auteur sur ce point et l'intérêt dit "qualitatif" de ce shunt.

- l'anastomose spléno-rénale distale risque moins de se thromboser que les spléno-rénales conventionnelles en raison du plus grand calibre de la veine splénique à sa terminaison et du sens du flux splénique qui ne pénètre plus à contre-courant dans la veine rénale gauche, surtout ce shunt est en quelque sorte "artérialisé" par le flux de l'artère splénique.

Les premiers résultats (Warren, 253 - Hutson, 95 - Mosimann, 161) ont confirmé la supériorité de ce type de shunt sur les procédés conventionnels, son efficacité sur la prévention des récives hémorragiques reste certaine, bien que l'affaïssement des varices soit incomplet dans 25 à 30 % des cas.

Les contrôles angiographiques objectivent la persistance d'un flux hépatopète dans 90 % des cas (Salam, 206) et Warren ne décrit que deux encéphalopathies sur 58 malades opérés.

Cependant, des études plus récentes tendent à nuancer ces résultats et à mettre en doute leur stabilité :

- Rikkers (198) ne retrouve, après 3 à 6 ans, que 19 % de flux hépatopète après spléno-rénale distale réalisée chez des sujets ayant un flux portal conservé avant l'intervention. Il ne trouve pas de différence significative entre deux séries randomisées (shunt distal et shunts conventionnels) en ce qui concerne la mortalité cumulative, les thromboses anastomotiques et les récives hémorragiques.

- Martin (152) dénote 11 récidives hémorragiques sur 54 spléno-rénales distales et 8 d'entre elles sont survenues malgré des shunts encore perméables. Il note, par ailleurs, 18 % d'encéphalopathies, c'est-à-dire un taux tout à fait proche des résultats des shunts conventionnels.
- Bengmark (Vang, 248) et Widrick (261) décrivent le développement progressif des collatérales dans les parois gastriques et duodénales réunissant les territoires porte et splénique annulant progressivement le flux portal antérograde (Tylen, 243).
- Enfin, Maillard (137) remarque qu'un shunt spléno-rénal portal débite autant qu'une APCTL ou qu'un shunt spléno-rénal central et qu'il entraîne une baisse du débit hépatique total tout à fait comparable (34 %).

Par différentes études radiologiques, il démontre que la déconnection totale des deux secteurs vasculaires est impossible et qu'au fil des années les pressions tendent à s'égaliser par le développement des collatérales gastriques et pancréatiques.

Ainsi, à long terme, la technique de Warren n'aurait eu que l'intérêt de permettre au foie de s'adapter progressivement à un hypodébit.

Les constatations expérimentales, ne paraissent pas confirmer la valeur d'un tel argument. En effet, nous avons vu que, chez le chien sain, le foie ne s'habitue pas à un hypodébit (Pouyet, 182) et qu'une nouvelle spoliation (splénectomie secondaire) avait des conséquences identiques lorsqu'elle était réalisée dans le premier temps opératoire ou plusieurs mois plus tard.

Bien sûr, il reste à montrer que ces constatations restent valables en cas de cirrhose mais nous pouvons déjà noter un certain parallélisme entre la dégradation des résultats cliniques (Resnick, 193 - Rikkers, 198) et celle des données radiologiques et hémodynamiques.

Ainsi, bien qu'il faille encore attendre les conclusions d'études à long terme plus nombreuses, le shunt spléno-rénal distal se transforme progressivement en shunt porto-cave classique par

l'intermédiaire d'un nouveau réseau de collatérales annulant ainsi petit à petit les avantages de cette méthode.

. Le shunt coronaro-cave (Inokuchi 97-98)

a lui aussi pour but de dériver électivement le territoire portal dangereux.

Cet auteur japonais utilise un greffon veineux saphène pour drainer la veine coronaire stomacique (veine gastrique gauche) dans la veine cave inférieure. A cette dérivation, il associe une splénectomie et la ligature des collatérales supérieures de la veine splénique et de la circulation collatérale entre les veines coronaires stomacique et pylorique.

Bien que la technique en soit très délicate, ce shunt a pu être réalisé 90 fois sur 100 malades avec une mortalité opératoire très faible (3 %).

Après 5 ans, l'auteur note 78 % de survie et aucune encéphalopathie alors que 10 % seulement des opérés ont présenté une récurrence hémorragique.

Vu sous l'angle de l'expérimentation, ce shunt peut prétendre avoir sur la technique de Warren l'avantage de ne dériver qu'un faible contingent du flux portal, mais en principe, rien ne le met à l'abri d'une évolution identique vers le développement de collatérales intra-pariétales égalisant les pressions entre les deux secteurs portaux et transformant cette dérivation "hypersélective" en une dérivation porto-systémique conventionnelle.

b-2) Les anastomoses calibrées (Marion, 148-149-150)

Pour adapter l'importance de la fuite portale aux conditions hémodynamiques, Marion réalise des APCLL qu'il calibre à l'aide d'un fil de serrage.

Il s'appuie, pour cela, sur les résultats d'études expérimentales réalisées sur des circuits électriques analogiques qui lui ont permis de définir le gradient de pression porto-cave idéal après shunt comme étant égal à la moitié du gradient pré-opératoire.

En fait, ce principe semble assez discutable; en effet, le débit portal et son inversion éventuelle, ne dépendant pas uniquement, comme le laisseraient prévoir les modèles expérimentaux utilisés, du gradient de pression porto-cave (Burchell, 31). D'autres facteurs interviennent parmi lesquels la rapidité de constitution de l'hypertension portale et l'importance de la vascularisation artérielle hépatique (Caroli, 37) expliquant les évolutions souvent discordantes des pressions et des débits portaux.

La réduction de 50 % de la pression portale ne peut donc pas être un moyen satisfaisant pour assurer le maintien d'un débit hépatique suffisant; d'ailleurs, les contrôles post-opératoires réalisés par Marion révèlent une inversion du flux portal dans 25 % des cas (Vacca, 245).

Toutefois, ces shunts calibrés représentent un net progrès sur les A.P.C. conventionnelles et comme nous l'avons déjà vu, Marion apporte une élégante confirmation clinique du rôle du flux portal après A.P.C. en guérissant plusieurs encéphalopathies par resserage d'une A.P.C.L.L. trop large.

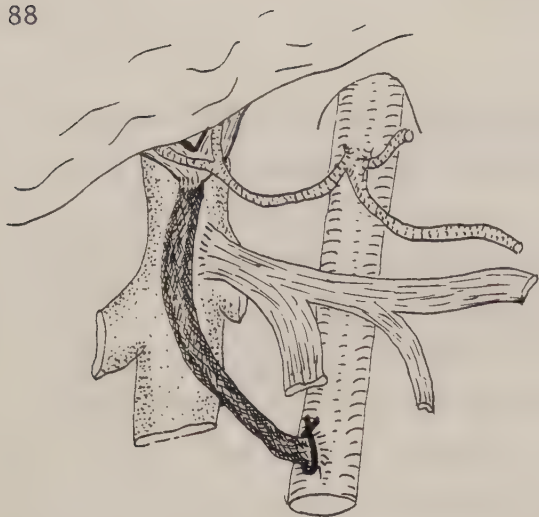
b-3) Les artérialisations mesurées du segment hépatique du tronc porte après A.P.C.T.L.

Plusieurs équipes chirurgicales ont réalisé une artérialisation contrôlée du foie pour éviter les inconvénients des anastomoses porto-caves (Maillard, 135 - Adamsons, 3 - Burlui, 32 - Fritsch, 71 - Matzander, 154 et Otte, 167). Nous en avons vu les bases expérimentales mais il est toutefois nécessaire de résoudre certains problèmes :

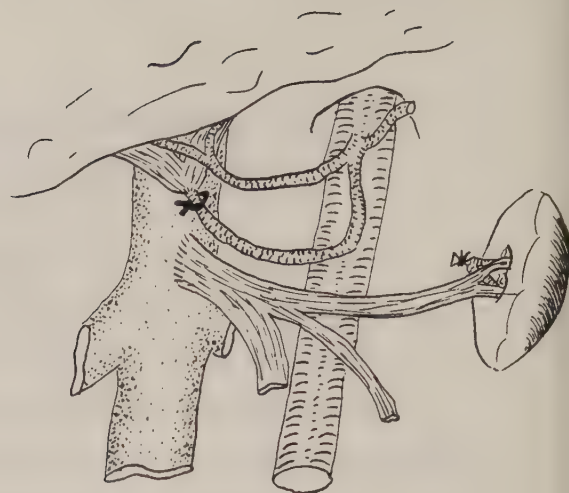
. Quel débit complémentaire faut-il amener au foie ?

. Par quel moyen ?

. Quelles en sont les indications possibles et les résultats de la littérature ?



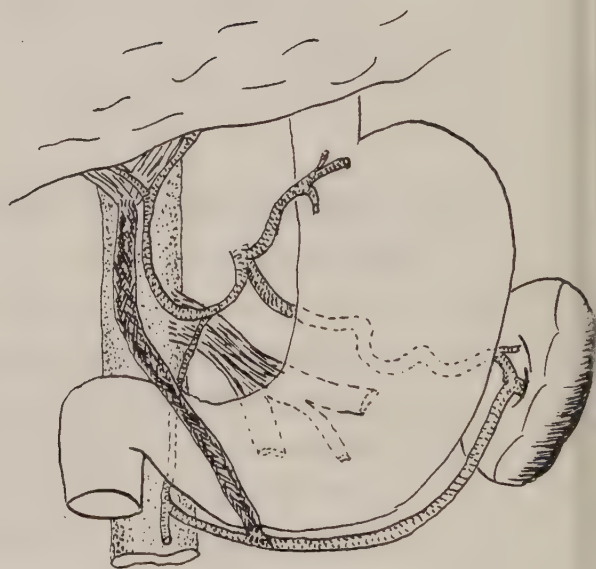
Artérialisation mesurée
par greffon veineux
Aortico - porte
(KESTENS)



Artérialisation par l'artère
splénique
(MAILLARD)



greffon Ilio - Porte
(MATZANDER)



greffon entre l'artère
gastro - épiploïque
et la Veine Porte
(ADAMSONS)

* Détermination du débit :

Nous avons vu que le foie cirrhotique est en état d'équilibre précaire, l'artérialisation aura donc pour but de rétablir des conditions hémodynamiques aussi proches que possible des conditions préopératoires.

En raison de l'importance de la pression artérielle, le plus grand risque est l'artérialisation excessive (Lecompte, 108 - Mc Credie, 126 - Zuidema, 265). Elle entraîne rapidement une hyperpression sinusoidale, responsable d'un énorme foie soufflant et d'une ascite majeure précédant la défaillance hépatique.

Par contre, une fistule artério-portale insuffisante sera inefficace et risquera de se thromboser.

Il faut, par ailleurs, tenir compte de l'augmentation du débit de l'artère hépatique après anastomose porto-cave totale. De plus, il est habituel d'observer, en cas de pontage artério-veineux, une augmentation progressive du débit de la prothèse au cours des deux premiers mois (Adamsons, 4).

Ainsi, pour Adamsons, il faut un débit supérieur à la moitié, mais inférieur à la totalité du débit portal initial (Adamsons, 5) et Kestens l'évalue au 2/3 du débit portal pré-opératoire (Otte, 167).

* Les différentes modalités techniques :

Bien que certains aient préféré la veine ombilicale reperméabilisée (Adamsons, 3 - Burlui, 32), il est toujours possible, et plus logique, d'utiliser le moignon de veine porte pour recevoir l'apport artériel complémentaire.

Cet apport peut y être amené directement en libérant une artère du voisinage, la splénique par exemple (Maillard, 136) ou par l'intermédiaire d'un greffon veineux, branché sur l'aorte (Kestens), sur l'artère iliaque primitive droite (Matzander, 154) ou sur l'artère gastro-épiploïque droite (Adamsons, 5).

Ainsi, différents moyens sont utilisés pour moduler ce flux artériel :

- + le branchement sur une artère de petit calibre, telle que la gastro épiploïque droite semble techniquement assez délicat et présente un risque de thrombose important, mais Adamsons n'en dénote que 3 cas sur 18;
- + le greffon ilio-porte de Matzander amortit doublement le débit de revascularisation :
 - par sa longueur (25 cm) : en régime laminaire, le débit varie en fonction inverse de la longueur du vaisseau (loi de Poiseuille)
 - par sa position verticale, les forces de gravité s'opposant à la force propulsive artérielle, et ce, d'autant plus qu'il s'agit d'un greffon veineux isolé qui se laisse facilement distendre.

Toutefois, l'importance du trajet multiplie les risques de compression et de coutures, et il est difficile de prévoir les variations du débit suivant la position du malade (risque d'hypodébit orthostatique).

- + Un dernier moyen de contrôle de l'artérialisation est proposé par Otte après utilisation d'un greffon aorto-portal. Il s'agit du resserrage du greffon sous contrôle monitoré per-opératoire des débits dans le greffon ou des pressions sinusoïdales. Ce resserrage pouvant être fait à l'aide d'un fil ou d'un ruban de teflon, ou plus simplement en nouant l'anastomose aortico-veineuse sous tension après déclampage.

* Indications et résultats :

Le principe de la méthode étant d'éviter les conséquences de la privation du flux portal, elle doit compléter l'anastomose porto-cave de tous les patients qui ont gardé une perfusion portale trop importante pour pouvoir être compensé par l'augmentation du débit artériel hépatique.

Ce débit portal limite est évalué par Kestens à 200 ml/mm (Otte, 167).

Bien que peut d'auteurs aient utilisé cette technique en urgence (Adamsons et Otte), il semble qu'elle améliore très nettement les résultats immédiats :

pour Otte, la mortalité opératoire est tombée de 46 % à 10 %.

L'allongement du temps opératoire qu'elle entraîne ne contre-indique donc pas l'artérialisation portale en urgence.

La comparaison de deux séries (porto-cave conventionnelle et porto cave + artérialisation) permet à Kestens de mesurer les avantages de cette dernière technique :

- . la survie à long terme est nettement allongée par l'artérialisation, la survie cumulée à 4 ans atteint 83 % alors qu'elle n'est que de 43 % après anastomose porto-cave simple;
- . l'incidence de l'encéphalopathie invalidante passe de 26 % à 8 % en cas d'artérialisation contrôlée, et aucun malade n'a présenté de récidives hémorragiques.

Les résultats d'Adamsons et de Maillard vont dans le même sens à condition que la fistule artério-portale reste perméable; le risque de thrombose est en effet la pierre d'achoppement de la méthode, surtout lorsqu'on choisit une source artérielle de petite taille (Adamsons) ou très éloignée du hile hépatique (Matzander).

Maillard (137) souligne là-aussi l'intérêt possible de l'adaptation progressive à un hypodébit, mais nous avons déjà exprimé les réserves que nous imposaient les constatations expérimentales à ce sujet.

En somme, laissé insatisfait par les techniques de dérivations portales conventionnelles, nous sommes assez séduit par l'artérialisation mesurée du moignon portal après A.P.C.T.L. en raison de la logique de ses bases hémodynamiques qui vont tout à fait dans le sens des données expérimentales, et de la qualité des premiers résultats obtenus notamment en urgence.

Cependant, la persistance de problèmes techniques et l'absence d'études hémodynamiques et cliniques à long terme ne nous permettent pas de voir là à coup sûr le shunt idéal.

D'ailleurs, notre ambition n'est pas de proposer un remède miracle au traitement de l'hypertension portale, mais de systématiser une conduite à tenir, s'appuyant sur les résultats de l'expérimentation animale, qui, à terme, permettrait d'apprécier l'importance du facteur hémodynamique.

On peut, en effet, regretter que le mode de dérivation porto-systémique soit le plus souvent choisi à l'avance et sans bilan hémodynamique complet selon des critères relevant surtout des habitudes de chacun et de la mode du moment. Aussi, il nous paraît souhaitable de définir une attitude cohérente qui permettra :

- 1) De connaître l'état exact de l'hémodynamique portale,
- 2) De la corriger lorsque cela paraît nécessaire,
- 3) De préciser à posteriori, la fréquence des complications en fonction de l'état du débit hépatique pré et post opératoire et du geste chirurgical qui aura été réalisé.

3 - Proposition de protocole :

a) Abord du pédicule hépatique :

Dissection de la veine porte et de la veine cave inférieure sous hépatique.

b) Détermination des conditions hémodynamiques porto-hépatiques :

Divers moyens peuvent être utilisés :

- Le débitmètre électromagnétique est le plus logique. Les mesures des flux dans la veine porte et éventuellement l'artère hépatique permettrait de prévoir facilement les conséquences d'une dérivation.

Malheureusement, les mesures des débits veineux sont rarement précises et fiables, mais elles gardent l'intérêt de comparer les cas entre eux par les valeurs relatives de chaque composante hémodynamique.

- La prise directe des pressions a l'avantage de sa simplicité. Il suffit en effet de mesurer :

. la pression portale libre (P.P.L.)

- . après clampage porte, la pression de chaque côté du clamp; pressions portales occlusives splanchnique (PPOS) et hépatique (PPOH).

Il est alors facile d'en déduire :

- . le degré d'hypertension portale (PPL),
 - . l'existence d'un flux inversé : le clampage entraîne une augmentation de la PPOH,
 - . en cas de flux conservé, la pression de perfusion maximum (PPM) autorisée en cas d'artérialisation sera égale à la différence entre les pressions portales occlusives : $PPM = PPOS - PPOH$.
- La mesure continue de la pression sus-hépatique bloquée par une sonde introduite par voie jugulaire, comme le propose Otte, reflète assez fidèlement la pression sinusoïdale. Ses variations après clampage porte permettent les mêmes déductions que les mesures de pressions portales pédiculaires, mais restent plus délicates à réaliser.

A l'issue de ces mesures simples, deux éventualités peuvent être opposées :

1 - Le flux portal est inversé ou très faible :

- débit hépatopète inférieur à 200 ml/mm
- PPOH supérieure à PPL
- $PPM < 10$ cm d'eau
- augmentation de la pression sinusoïdale après clampage porte.

L'indication standard serait alors l'APCTL. Toutefois, dans les rares cas où le clampage porte ferait monter la pression sinusoïdale (et la PPOH) à un niveau dangereux qui reste à définir, le risque d'ascite post opératoire pourrait nécessiter une réduction du flux artériel hépatique par un fil de serrage.

2 - Un flux portal suffisant est maintenu :

- débit portal supérieur à 200 ml/mm
- chute de la pression du côté hépatique après clampage porte
- $PPM > 10$ cm d'eau
- chute de la pression sinusoïdale après clampage porte d'au moins 2mmHg.

L'indication est alors l'association APCTL et artérialisation du moignon portal. La réalisation la plus simple semble être l'utilisation d'un greffon saphène branché sur l'aorte sous-rénale après décollement duodéno-pancréatique, ou sur l'artère iliaque primitive droite.

Son débit serait réglé par un fil de serrage au niveau de l'anastomose aortico-veineuse sous contrôle de la mesure directe du flux dans le greffon de la pression dans le moignon portal, ou de la pression sus-hépatique bloquée, de façon à ce que le flux dans le greffon soit égal au $\frac{2}{3}$ du flux portal pré-opératoire, que la pression portale soit égale à la PPM et que la pression sinusoidale revienne aux valeurs pré-opératoires.

CONCLUSION :

=====

Le problème des shunts porto-systémiques pour hypertension portale est posé par la fréquence et l'importance des complications post-opératoires spécifiques.

Ces études expérimentales semblent montrer que ces complications sont directement liées aux modifications de l'hémodynamique hépato-portale.

Dans cette optique, il nous paraît important de préciser l'état hémodynamique pré-opératoire de chaque malade afin de choisir la dérivation la moins iatrogène.

Nous avons délibérément éludé les problèmes liés aux particularités étiologiques de certaines hypertensions portales. Surtout, la question des indications des dérivations portales reste posée. Certaines séries comparant les résultats éloignés des traitements médicaux et chirurgicaux laissent assez dubitatifs.

Une attitude plus respectueuse des conditions hémodynamiques permettra-t-elle à la chirurgie de reprendre une place incontestée dans le traitement des complications de l'hypertension portale ?

II - LES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES HETEROTOPIQUES

=====

Un des intérêts de l'étude du facteur hépatotrophique est de préciser l'impact qu'il peut avoir dans les transplantations hétérotopiques, c'est-à-dire après des techniques aboutissant à l'existence de deux foies de régime circulatoire différent, dans le même organisme. L'étude expérimentale est, là encore, le prélude à d'éventuelles applications cliniques.

A - ETUDE EXPERIMENTALE

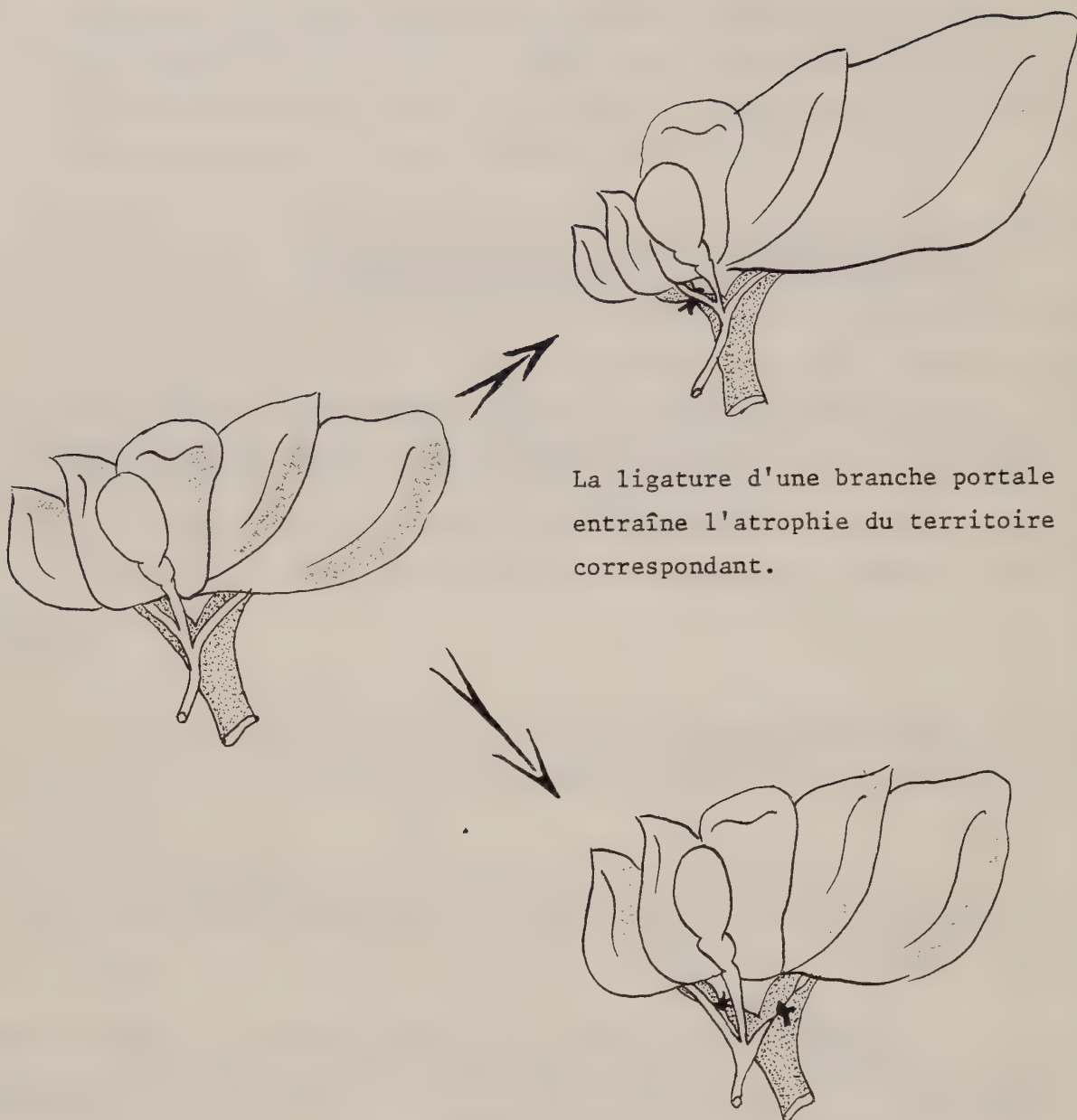
Nous en avons vu les premiers éléments lorsque Goodrich et Welch ont montré qu'un transplant ne recevant que du sang systémique s'atrophiait régulièrement.

Marchioro a pu préciser que le foie recevant le premier le sang porte est avantagé car, on le sait maintenant, il prend et détruit 50 % de l'insuline portale, dès le premier passage.

Mais cette démonstration du rôle prépondérant de l'insuline dans le maintien de l'intégrité hépatique est réalisée dans des conditions assez inhabituelles, lorsqu'il s'agit de transplantations : le foie du receveur laissé en place est intact.

Or, elle semble contredire certaines constatations, faites bien avant, par Rous et Larimore (199) soulignant l'influence du degré d'activité fonctionnelle de chacun des foies mis en présence.

Ces auteurs comparaient les deux territoires portes droit et gauche d'un même foie que l'on peut considérer comme des deux éléments d'une auto-transplantation partielle in situ.



La ligature d'une branche portale entraîne l'atrophie du territoire correspondant.

Si on lui associe la ligature du canal biliaire contro-latéral, l'atrophie entraînée par la ligature portale est nettement diminuée.

Ils constatent alors :

- que la ligature d'une branche de la veine porte entraîne une atrophie du lobe correspondant et une hypertrophie de l'autre lobe. Ce fait, qui souligne le rôle du sang portal, a été confirmé par de nombreux auteurs (Mann, 143). Il est tout à fait superposable aux résultats de Marchioro. Un territoire hépatique recevant l'ensemble du sang portal est nettement avantagé par rapport à celui qui n'a qu'une vascularisation systémique.
- mais, lorsqu'ils associent à cette ligature d'une branche portale, la ligature du canal biliaire contro-latéral, Rous et Larimore notent une diminution de l'atrophie du côté privé de sang portal et de l'hypertrophie de l'autre côté.

Ces constatations, tout à fait singulières, sont restées dans l'ombre pendant de nombreuses années, et il fallut attendre 1952 pour que Schalm et Van Der Heyde proposent la théorie de la compétition fonctionnelle des deux foies (Schalm, 207, 208, 209 - Van Der Heyde, 246-247).

Après avoir confirmé chez le lapin, les constatations de Rous et Larimore, ces auteurs réalisent des homogreffes hétérotopiques en handicapant le foie du receveur par une anastomose porto-cave et une ligature des voies biliaires, ou par une interruption artérielle et biliaire. Ils parviennent ainsi à éviter l'atrophie d'un greffon sans vascularisation portale et interprètent les constatations de Goodrich et de Marchioro comme le fruit d'une compétition de fonction et non pas de substrat entre les deux foies. "La greffe, anatomiquement moins bien placée et physiologiquement inutile, est désavantagée par rapport au foie du receveur".

Cette expérimentation apparaît en fait contestable par le choix du handicap apporté au foie du receveur. En effet, nous avons vu, avec Halgrimson (86), qu'une anastomose porto-cave partageait le sang portal et son rôle trophique éventuel entre les deux foies, et l'absence d'atrophie du greffon n'est donc plus en contradiction avec la théorie de Marchioro. Quant à la ligature de l'artère hépatique, facteur de nécrose et toujours très grave chez le chien, elle peut apparaître par trop antiphiysiologique. De plus, le rôle fonctionnel réel du greffon et sa capacité d'assumer l'ensemble des fonctions hépatiques n'est pas démontré.

Néanmoins, le problème reste posé; le sang portal n'est peut être pas le seul facteur de maintien de l'intégrité du greffon. Le niveau fonctionnel du foie du receveur semble interférer sur celui du transplant.

Cela nous amène donc à reconsidérer le problème des transplantations hépatiques hétérotopiques sous deux angles différents : d'une part, la vascularisation du greffon et l'apport du facteur hépatotrophique portal et, d'autre part, l'équilibre fonctionnel des deux foies en présence, qui, en pratique, dépend essentiellement de l'état du foie en place.

Le problème de la vascularisation du greffon est en fait centré sur celui d'un apport veineux par voie portale; en effet, toutes les tentatives de revascularisation exclusivement artérielle se sont soldées par des échecs : qu'il s'agisse d'homogreffe dont la nutrition n'est assurée que par l'artère hépatique (Absolon, 1 - Dagradi, 47 - Mikaeloff, 158) ou d'artérialisation portale (Mac Dermott, 129 - Lortat-Jacob, 124). Le difficile réglage du débit artériel complémentaire est sans doute responsable du fort pourcentage d'"Outflow-block" qui entraîne une forte distension portale avec nécrose et hémorragie intraparenchymateuse.

De nombreux travaux ont essayé de préciser le devenir de transplants recevant par leur veine porte un apport veineux systémique ou portal. Nous les regrouperons en quatre séries selon que le foie du receveur est laissé intact, plus ou moins handicapé ou complètement supprimé.

1 - Foie de l'hôte intact :

Parce qu'elles paraissent, à priori, plus simples, les premières transplantations hétérotopiques expérimentales ont été réalisées chez des animaux dont le foie en place était laissé intact, c'est-à-dire avec une circulation portale normale et sans autre handicap.

Mais, outre le fait que l'on s'éloigne ainsi des problèmes cliniques, la présence d'un foie normal risque de masquer l'évolution du transplant et d'en brouiller les stigmates de surveillance cliniques et biologiques. Enfin, dans la compétition inter-foies, le transplant est toujours désavantagé, soumis successivement au risque d'ischémie per-opératoire, aux difficultés de

vidange sus-hépatique, au rejet post-opératoire et enfin à un drainage biliaire toujours moins physiologique que celui d'un foie en place.

Après Goodrich et Welch (80) de nombreuses homogreffes ont été réalisées chez le chien en revascularisant la veine porte par du sang systémique (Sicular, 214 - Léger, 115 - Thomford, 238). Les quelques survivants présentaient constamment une atrophie du greffon évoluant rapidement vers la nécrose.

Nous en avons rapproché les résultats de Marchioro (146) qui, à l'aide de transpositions porto-caves partielles, compare le devenir de deux hémi-foies recevant l'un du sang veineux systémique et l'autre du sang portal, et confirme l'incapacité du sang systémique à éviter l'atrophie du territoire correspondant lorsqu'il est en compétition avec un hémi-foie sain recevant la totalité du sang portal.

Donc, lorsque le foie de l'hôte est laissé parfaitement intact, le greffon inutile s'atrophie.

2 - Foie de l'hôte intact mais privé de tout ou d'une partie du sang portal :

- a) Cette privation peut n'être que qualitative si on la remplace par un apport équivalent en sang systémique.

C'est ainsi que Daloze (47) réalise un montage inverse de celui de Goodrich et Welch : le greffon reçoit la totalité du sang portal et celui de son artère hépatique, alors que le foie du receveur est revascularisé par la veine cave inférieure anastomosées à sa veine porte et par l'artère hépatique, réalisant en fait une transposition porto cave totale qui protège, en principe (Child, 39), le foie du receveur des conséquences de la privation portale.

Dans ces conditions, Daloze observe en effet le maintien du foie de l'hôte à un poids et un volume normal, alors que le greffon subit une atrophie modérée, nettement moindre qu'en cas de revascularisation purement systémique.

DALOZE 1968

- . le foie de l'hôte reçoit le sang de la veine cave inférieure et du sang artériel.
- . le greffon reçoit la totalité du sang portal et du sang artériel.

Les débits traversant chacun des foies sont donc comparables.

On observe une atrophie discrète du greffon.

Le sang portal semble donc bien protéger le greffon, mais n'est peut être pas suffisant pour éviter complètement son hypotrophie.

b) La privation en sang portal du foie de l'hôte est le plus souvent quantitative :

- Elle peut alors être totale lorsque la veine porte du receveur est liée pour pouvoir dériver le sang splanchnique vers le greffon.

Ainsi, Marchioro (145) a pu montrer qu'un transplant recevant la totalité du sang portal s'hypertrophie alors que le foie du receveur s'atrophie. Mais, celui-ci ne recevant plus que l'apport de son artère hépatique, l'interprétation de ces résultats n'est pas univoque étant donné l'importance du handicap du foie de l'hôte.

M. Pouyet (177) a réalisé chez le porc des transplantations avec portalisation totale. Le choix du porc permet en effet d'obtenir facilement des lots de même taille; l'absence de sphincters au niveau des veines sus-hépatiques évite l'"out-flow-block" si fréquent chez le chien, enfin depuis les travaux de Garnier (73), Calne (34) et Terblanche (236), on connaît la faiblesse et la lenteur des réactions de rejet chez cet animal.

Ainsi, lorsqu'un transplant, placé dans le flanc droit de l'abdomen, est revascularisé par l'artère hépatique et la totalité du contingent portal, il observe une hypertrophie de ce transplant lorsqu'il n'est pas le siège d'une réaction immunologique, mais, en cas de rejet, le greffon subit fréquemment une atrophie (5 fois sur 7) avec perte du tiers de son poids. Toutefois, ce rejet reste compatible avec une survie importante (moyenne = 239 jours).

Donc, en absence de rejet, un greffon ayant une revascularisation complète, artérielle et portale, va prendre la première place dans la compétition, face à un foie de l'hôte normal mais privé d'apport portal.

L'agression immunologique fait basculer l'avantage au profit du foie de l'hôte.

Nous pouvons rapprocher de ce mode de frustration portale du foie du receveur, la réalisation d'une anastomose porto-cave totale chez ce receveur.

Nous avons vu qu'une telle dérivation portale a permis le maintien de greffon à vascularisation purement systémique (Thomford, 238 - Tretbar, 240 et Halgrimson, 86).

Nous avons interprété ces observations comme le résultat du partage d'un principe portal hépatotrophique qui serait ensuite redistribué aux deux foies suivant leur débit de perfusion.

Mais, il est aussi possible de considérer l'anastomose porto-cave comme un handicap du foie de l'hôte (nous connaissons les conséquences d'une dérivation portale totale chez le chien). L'avantage tournerait alors au profit du transplant évitant ainsi son atrophie.

- La privation portale du foie en place peut aussi n'être que partielle. Si au partage ce contingent splanchnique entre les deux foies, ce partage pouvant d'ailleurs être quantitatif ou qualitatif.
- La répartition quantitative a été réalisée à l'aide d'un anneau de striction sur la veine porte en aval du branchement de la veine porte du greffon (Bengoechea -Gonzalez, 11 - Mehrez, 156).

Mais le degré de serrage de l'anneau est difficile à adapter : trop serré, l'hyperpression va entraîner un "out-flow-block" du greffon; alors qu'un serrage insuffisant sera responsable d'une thrombose portale du transplant.

La mortalité opératoire et post-opératoire est importante et les résultats difficiles à interpréter.

- Le partage qualitatif du sang portal peut utiliser différentes branches d'origine du tronc porte pour revasculariser le transplant :
 - . La veine splénique a été utilisée par Mallet-Guy (139). Les greffons ainsi revascularisés ont évolué vers l'atrophie, la sclérose puis la résorption.
 - . Chez le porc, la disposition particulière de la veine porte permet à Lilly (123) de revasculariser le greffon à l'aide du sang mésentérique et pancréatique en laissant au foie en place le contingent gastrique et splénique. Il observe, dans ces conditions, après trois semaines, une hypertrophie du transplant et une atrophie du foie du receveur.

- . Bengoechea-Gonzalez (11) apportant au transplant soit le sang mésentérique seul, soit l'ensemble spléno-mésentérique, n'évite pas l'atrophie du greffon chez les rares chiens survivants.

Ces expériences de partage du sang portal entre les deux foies soulignent donc, une fois de plus, l'importance très particulière du sang d'origine pancréatique.

Ainsi, au fur et à mesure que s'accroît la frustration portale du foie en place, le transplant se maintient puis s'hypertrophie.

Mais l'alimentation en sang portal de ce transplant n'est pas toujours suffisante : tout handicap supplémentaire touchant le greffon (rejet, privation en sang pancréatique...) et tout avantage apporté au foie en place (transposition porto-caves) fera pencher la balance au profit du foie de l'hôte en entraînera l'involution du transplant.

3 - Foie de l'hôte handicapé :

La ligature de la voie biliaire principale est, dans la pratique, le seul moyen de créer un handicap sévère au foie de l'hôte sans modifier les régimes circulatoires des deux foies. Elle permet, en outre, d'apprécier cliniquement la valeur fonctionnelle du transplant.

Une telle ligature a été associée à divers montages se distinguant les uns des autres par le mode de revascularisation du transplant.

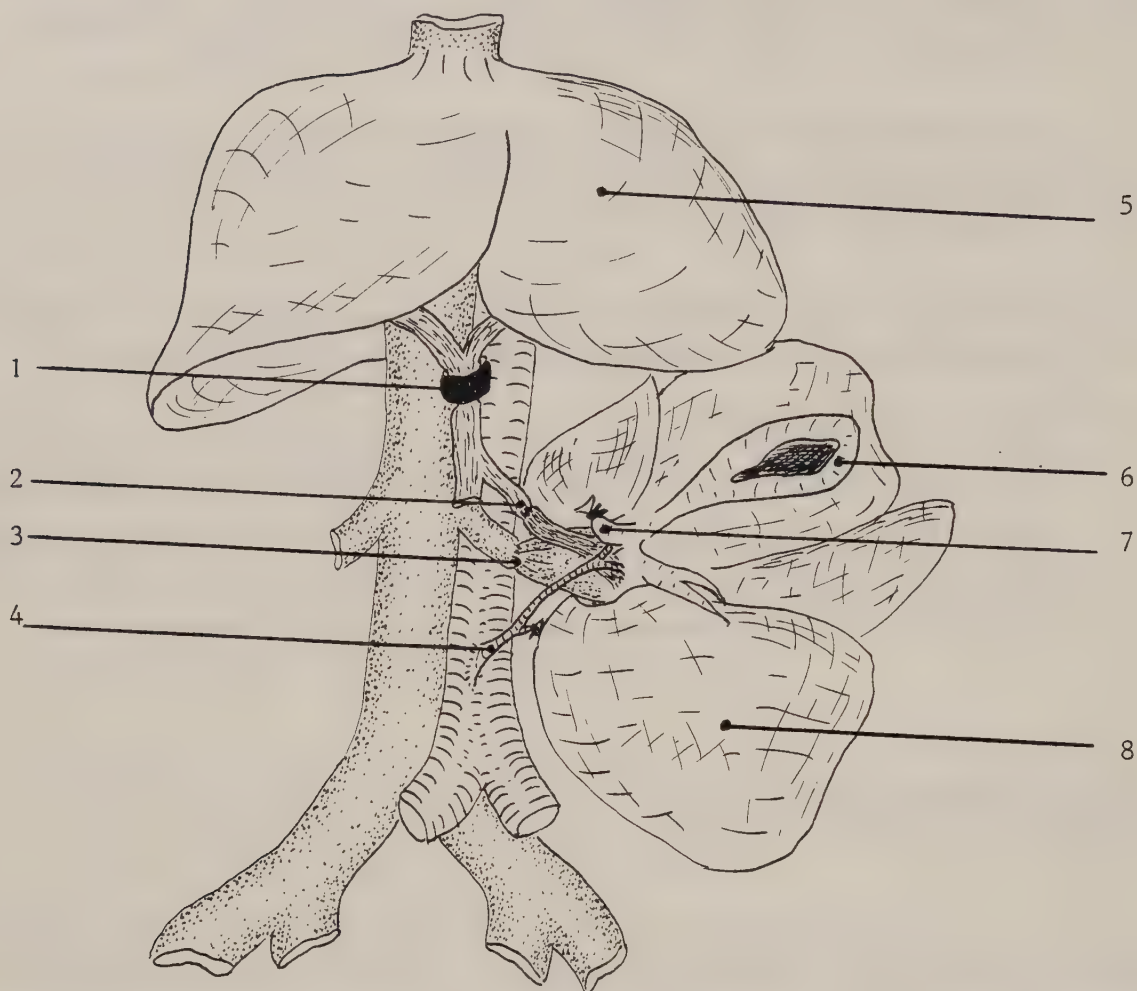
a) Transplant bénéficiant de la totalité du sang portal :

- M. Pouyet (180) plaçant le greffon dans la gouttière pariéto-colique droite du porc, lui assure une revascularisation par l'artère hépatique et la totalité du flux portal, alors que le cholédoque du receveur est lié.

Il constate alors 20 fois sur 23 le maintien ou l'hypertrophie du greffon, même en cas de rejet, alors que dans une série semblable, mais sans ligature biliaire, il avait observé une atrophie du greffon 5 fois sur 7.

TRANSPLANTATION HETEROTOPIQUE CHEZ LE PORC

(POUYET 1970)



Le greffon est placé en lieu et place de la rate.

Une néphrectomie gauche est associée.

Le Partage du sang portal est réalisé en ressérant la Veine Portale par une bague de Teflon.

-
- 1 : bague de Teflon resserant la Veine Porte de l'hôte
 - 2 : Anastomose spléno - portale
 - 3 : Anastomose Réno - Cave
 - 4 : Implantation de l'artère hépatique sur l'Aorte de l'hôte
 - 5 : foie de l'hôte
 - 6 : Vésicule sectionnée avant l'anastomose cholecysto - jéjunale
 - 7 : cholédoque liée
 - 8 : greffon (face inférieure)

Il démontre, par ailleurs, le rôle supplétif de ce type de transplantation par la survie sans ictère au-delà d'un mois de 22 animaux sur 46 à cholédoque lié.

Ainsi, la ligature de la voie biliaire principale améliore très nettement les résultats des transplantations hétérotopiques chez le porc.

- Chez le même animal, Hagihara (84) compare le devenir de deux séries de transplantations; la première avec dérivation portale progressivement totale vers le greffon et ligature biliaire du foie de l'hôte. Il obtient, dans un cas du groupe deux une hypertrophie du greffon, mais l'association de plusieurs handicaps et le très petit nombre de cas utilisables (4) interdisent d'en tirer des conclusions formelles.
- Chez le chien, Beaudoin (10) observe 30 % d'atrophie du greffon en cas de ligature cholédocienne associée. Surtout, il remarque qu'en réalisant cette ligature, quinze jours avant la transplantation (ce qui aggrave très nettement l'état du foie du receveur), il obtient des survies plus longues, atteignant 182 jours et l'atrophie du transplant est toujours moins importante qu'en cas de ligature contemporaine de la transplantation.
- Uchida (244) en associant chez le chien ligatures du cholédoque et de la veine porte de l'hôte, obtient des survies intéressantes (135 jours) avec une bilirubinémie normale. Il constate régulièrement une hypertrophie du greffon.

b) Transplant bénéficiant d'une partie seulement du sang portal :

- Pouyet (176) réalise 50 transplantations hétérotrophiques chez le porc, divisées en deux groupes :
 - . dans le premier groupe, il leur associe une ligature du cholédoque, vitalement très grave et responsable d'une importante mortalité opératoire (70 %);
 - . dans le second groupe, seul le canal hépatique est lié dans un premier temps, laissant un des 4 lobes (le lobe paramédian droit) se drainer par le cystique. Cette seule différence a permis de faire

disparaître la mortalité opératoire tout en créant un handicap important sur le plan biliaire puisque 80 % du parenchyme est en rétention. La ligature biliaire est complétée dans un deuxième temps un mois après.

Dans les deux groupes, les foies sont placés dans l'hypochondre gauche, après splénectomie (Mehrez, 1956). Ils sont revascularisés par l'artère hépatique, branchée sur l'aorte, puis par la veine porte anastomosée en termino-terminale à la veine splénique. Le reflux portal est assuré par une hypertension provoquée en resserant le tronc porte à l'aide d'une bague en téflon.

Un certain nombre de thromboses de l'anastomose spléno-portale permet de séparer les résultats en deux lots :

- . en cas de thrombose, le greffon à vascularisation artérielle pure n'a au maximum qu'un rôle supplétif passager et s'atrophie rapidement;
 - . par contre, en cas de bon fonctionnement de l'anastomose, partageant donc l'ensemble du sang portal entre les deux foies, le greffon garde un état satisfaisant, pondéral et trophique, tant macroscopique qu'histologique et permet même une substitution fonctionnelle après ligature totale de la veine porte du foie de l'hôte.
- Enfin, Ranson (190), réalise chez le chien des transplantations hétérotopiques quinze jours après ligature cholédocienne et compare les résultats de trois séries différentes par la revascularisation de la veine porte du greffon : sang systémique - sang pancréatico-gastro-splénique ou contingent mésentérique seul.

Il remarque alors que seuls les greffons recevant le sang du pancréas et de la rate vont s'hypertrophier de façon importante.

c) Le devenir de transplants à revascularisation purement systémique :

- Wexler (257) réalise des homo-transplantations hétérotopiques revascularisées par anastomose de la veine porte du greffon et de la veine rénale du receveur, alors que l'artère hépatique reçoit le sang de l'artère iliaque du receveur.

Il associe à cette transplantation une hépatectomie de 70 % du foie en place et une ligature des voies biliaires des lobes laissés en place.

Après six semaines, il compare le devenir des deux foies à un groupe de contrôle ayant eu simplement l'hépatectomie et la ligature biliaire, sans transplantation. Il note alors une hypertrophie par régénération du foie en place nettement moins marquée en cas de transplantation associée.

Quant au greffon, il se maintient presque à son poids initial, alors qu'il subit une atrophie considérable lorsque l'anastomose réno-portale s'est thrombosée.

- Maki (138), utilisant des auto-transplantations hétérotopiques partielles à revascularisation purement systémique (artère et veine rénales gauches), montre aussi qu'un tel transplant évolue très favorablement et régénère normalement lorsque le foie du receveur est totalement extirpé ou lorsqu'on lie les canaux biliaires des lobes restants.

En somme, ces différentes études montrent qu'un handicap majeur du foie de l'hôte non seulement favorise le maintien de transplant à vascularisation portale, mais évite aussi l'atrophie majeure des greffons à alimentation exclusivement systémique.

4 - Valeur de remplacement total de la transplantation hétérotopique :

Le handicap maximum du foie de receveur est représenté par l'hépatectomie. Non pas l'hépatectomie partielle dont les conséquences sont difficiles à interpréter, en raison de l'interférence avec le processus régénératif, mais l'hépatectomie totale qu'elle soit contemporaine de la

transplantation ou retardée.

Chez le chien, de telles tentatives d'hépatectomie secondaire du foie de l'hôte ont été réalisées avec quelques succès par Marchioro (145), Thomford (238) et Beaudoin (10), mais toutes avaient eu recours à une dérivation porto-cave totale.

M. Pouyet (180) a réalisé deux séries de transplantation hétérotopiques droites chez le porc avec hépatectomie secondaire ou contemporaine du foie de l'hôte.

Cinq survies intéressantes, dont une de plus de dix huit mois dans la première série et cinq survies de un à deux ans dans la seconde série, démontrent, de façon irréfutable, la valeur substitutive de la transplantation hétérotopique.

CONCLUSIONS :

- Le sang portal, et plus précisément le contingent pancréatique, procure un avantage certain au foie qui le reçoit le premier.

- Si le foie de l'hôte est intact, cet avantage est insuffisant pour supprimer complètement l'atrophie du transplant en cas de rejet.

- Si le foie de l'hôte est gravement lésé, l'alimentation portale par du sang veineux systémique semble pouvoir suffire; à fortiori se revascularisation par du sang portal est-elle parfaitement satisfaisante, qu'elle soit totale ou partielle, mais comportant alors du sang d'origine pancréatique.

- La valeur de remplacement de la transplantation hétérotopique est démontrée expérimentalement.

B - LES APPLICATIONS CLINIQUES EVENTUELLES DES TRANSPLANTATIONS HETEROTOPIQUES

Soutenues par ces nombreux travaux expérimentaux, les premières tentatives de transplantations hépatiques hétérotopiques cliniques (Absolon, 1965), ont suivi de près les premières transplantations orthotopiques (Starzl, 1963).

Très séduisantes en théorie, elles se sont heurtées à des problèmes techniques et physiologiques responsables d'un certain découragement dans la plupart des équipes chirurgicales. Restant pourtant convaincu de l'intérêt de ce mode de transplantation, nous nous proposons d'en rappeler les avantages, d'analyser les problèmes rencontrés et d'en délimiter les différentes indications éventuelles.

1- Les avantages de la transplantation hétérotopique :

a) Son principal intérêt est d'éviter l'hépatectomie totale du receveur

L'histoire de la transplantation rénale témoigne en faveur d'une telle simplification progressive des techniques, laissant en place chaque fois que cela est possible les organes défaillants, puisqu'il s'agit en fait de remplacer une fonction et non un organe.

Le problème est encore plus aigu dans la transplantation hépatique :

- . l'hépatectomie totale augmente beaucoup la durée de l'intervention;
- . elle est souvent difficile et très hémorragique en raison de l'hypertension portale et des troubles de coagulation habituels chez ce genre de malade. Et nous connaissons les limites des transfusions massives chez

ces malades très fragiles.,

- . enfin, cette hépatectomie totale nécessite un double clampage porte et cave dont nous connaissons l'extrême gravité chez l'animal; chez le chien et le porc, il est le plus souvent nécessaire de réaliser un shunt préalable.

Chez l'homme, les conséquences de ces clampages semblent moins importants, mais peuvent néanmoins entraîner un certain déséquilibre circulatoire grave. Calne (36) a ainsi observé des collapsus très importants, voire même irréversibles chez ces cirrhotiques en état très précaire.

b) D'autres avantages, plus accessoires, viennent renforcer l'intérêt des transplantations hétérotopiques :

- Elles laissent en place du parenchyme hépatique qui conserve, malgré tout, un minimum d'activité, permettant un relai par le transplant plus progressif, évitant toute période an-hépatique, et pouvant aider à passer le cap en cas de crise de rejet aigu.
- Par ailleurs, elles permettent de répondre au mieux à la recherche d'une suppléance hépatique qui ne serait que temporaire (l'ablation d'un greffon devenu inutile éviterait alors les traitements immunodépresseurs à long terme) ou partielle comme par exemple dans les enzymopathies où le foie en place reste tout à fait capable d'assurer ses différentes fonctions métaboliques en dehors d'un déficit très ponctuel qui devrait être couvert par le transplant.

En somme, la transplantation hépatique hétérotopique a l'immense intérêt d'éviter une hépatectomie toujours dangereuse, souvent inutile et parfois préjudiciable.

2 - Les aléas des transplantations hétérotopiques :

Les résultats des transplantations hétérotopiques sont en fait bien décevants.

43 tentatives étaient répertoriées en juillet 1977 (Transplant Registry 1977); un seul opéré est en bonne santé 6 ans après l'intervention (Fortner, 68-69) et deux opérés avaient survécu huit mois et trois mois.

Il faut y ajouter un succès français de Bismuth qui vit toujours plus de deux ans après la transplantation (Houssin, 93).

Mais tous les autres étaient décédés dans les deux premiers mois post opératoires.

Les causes de ces échecs ont été analysées par Fortner (69), mais il est souvent difficile de faire la part des problèmes techniques, physiologiques et immunologiques à l'origine de complications telles que défaillance hépatique, thromboses vasculaires ou complications septiques.

La plupart de ces complications ne sont pas fondamentalement différentes des problèmes rencontrés après transplantations orthotopiques, et beaucoup devraient pouvoir être évitées; certaines, par contre, sont plus spécifiques des transplantations hétérotopiques, liées à des erreurs d'indications ou à des difficultés techniques.

Nous nous proposons donc de rappeler les principales contre-indications des greffes hépatiques hétérotopiques, d'en cerner les difficultés techniques et d'en discuter les indications éventuelles.

a) Les principales contre-indications :

- Les affections hépatiques néoplasiques :

Elles représentent une contre-indication évidente. Une transplantation hépatique ne pouvant, raisonnablement, pas avoir un but purement palliatif.

Par extension, certains, voyant dans la cirrhose un état pré-cancéreux trouvent illogique de laisser en place un foie qui a un risque important de dégénérer plus ou moins rapidement.

Une telle menace existe en effet, mais les possibilités de diagnostic précoce (dosage des faeto-protéines...) pourraient éventuellement permettre une surveillance biologique des malades greffés, sachant qu'une hépatectomie secondaire resterait toujours possible et serait facilitée par la disparition de l'hypertension portale et l'amélioration de l'état général.

- L'hypertrophie hépatique représente toujours une gêne à l'implantation d'un transplant hétérotopique. Lorsqu'elle est trop importante, elle peut contre-indiquer l'intervention malgré les différents artifices techniques (cf infra) qu'il est possible de proposer pour loger le greffon dans l'abdomen.
- Une compression de la veine cave rétro-hépatique par le foie pathologique risque d'être à l'origine de problèmes de vidange du greffon. Elle devra donc être éliminée par une cavographie pré-opératoire systématique.

b) Les difficultés techniques :

Les deux causes d'échecs techniques les plus fréquentes semblent être liées au manque de place du transplant et à son mode de revascularisation. Ce transplant étant habituellement placé dans le flanc droit, le hile en dedans.

b-1) Le problème de place du greffon dans l'abdomen :

Comprimé dans un ventre trop tendu, le hile écrasé contre l'axe médian le transplant est dans une situation bien difficile par rapport à un foie normalement suspendu aux coupes diaphragmatiques, et dont le pédicule

est protégé comme un battant de cloche.

Plusieurs solutions ont été proposées pour améliorer la situation du transplant : elles portent sur l'agrandissement de la cavité abdominale ou la réduction du greffon :

- la distension abdominale peut être spontanément réalisée en cas d'ascite préalable. En son absence, différents artifices ont été proposés :

- . pneumopéritoine pré-opératoire,
- . splénectomie ou hépatectomie droite mais le risque est identique à la transplantation orthotopique,
- . plastie pariétale à l'aide de plaque synthétique, mais le risque septique est important chez un malade sous traitement immuno-dépresseur.

Pour éviter l'écrasement de la veine cave, il pourra être utile d'amarrer le foie par le ligament rond et de fixer sous tension le moignon de veine cave inférieure sus hépatique à la paroi latérale de l'abdomen.

- La recherche d'un greffon moins volumineux a aussi été l'occasion de nombreuses propositions :

- . transplantation de foie de nouveau-né,
- . surtout, réduction d'un foie adulte puisque l'on sait que 30 % de la masse hépatique sont suffisants.

La lobectomie gauche seule ne permet pas de gagner beaucoup de place.

Par contre, une hépatectomie droite réalisée sur le donneur, ou mieux pendant le lavage glacé, permettrait un gain très appréciable qui, associé à une éviscération provoquée, pourrait permettre de loger sans problème le greffon dans la cavité abdominale.

b-2) Le problème de la revascularisation du greffon :

Il est d'une inégale difficulté suivant la nature des éléments à raccorder au receveur.

- L'alimentation artérielle ne pose plus de question; le prélèvement avec l'artère hépatique du tronc coeliaque et d'une pastille aortique du donneur, permet facilement son implantation au niveau de l'aorte abdominale sous-rénale.

Il est cependant nécessaire d'être très vigilant, au moment du prélèvement, sur l'éventualité d'une ou de deux artères hépatiques anormales qui devraient être prélevées et réimplantées séparément.

- La vidange cave du transplant est pratiquement toujours réalisée par le segment sous-hépatique de la V.C.I. du greffon. L'extrémité sus hépatique étant liée peut être utilisée pour la fixation du transplant comme nous l'avons vu précédemment.

Les risques de dysfonctionnement de cette vidange nécessitent un raccordement large, direct et court à la V.C.I. de l'hôte.

La veine rénale gauche apparaissant de diamètre insuffisant pour assumer cette fonction, il semble logique de placer le transplant dans le flanc droit de l'abdomen, le hile en dedans, et d'anastomoser la veine cave du transplant à celle du receveur en termino-latéral.

- L'alimentation portale est au centre du débat.

L'étude expérimentale nous a montré, chez l'animal, l'intérêt d'une revascularisation portale du transplant, mais aussi l'atrophie d'un foie en place privé de cet apport splanchnique. Il en découle donc la nécessité de deux types de montages différents suivant que l'on désire, ou non, préserver une activité immédiate ou potentielle au foie du receveur.

- . si celui-ci est considéré comme définitivement inutilisable, il est logique de profiter de la totalité du sang portal pour nourrir le transplant;
- . lorsque, en revanche, on désire ménager l'activité du foie en place, il est nécessaire de partager le contingent portal tant du point de vue qualitatif que quantitatif.

Ainsi Forner (69) propose d'anastomoser en termino-latéral la veine mésentérique supérieure du donneur et celle du receveur avec ligature de la veine mésentérique du receveur en aval de l'anastomose.

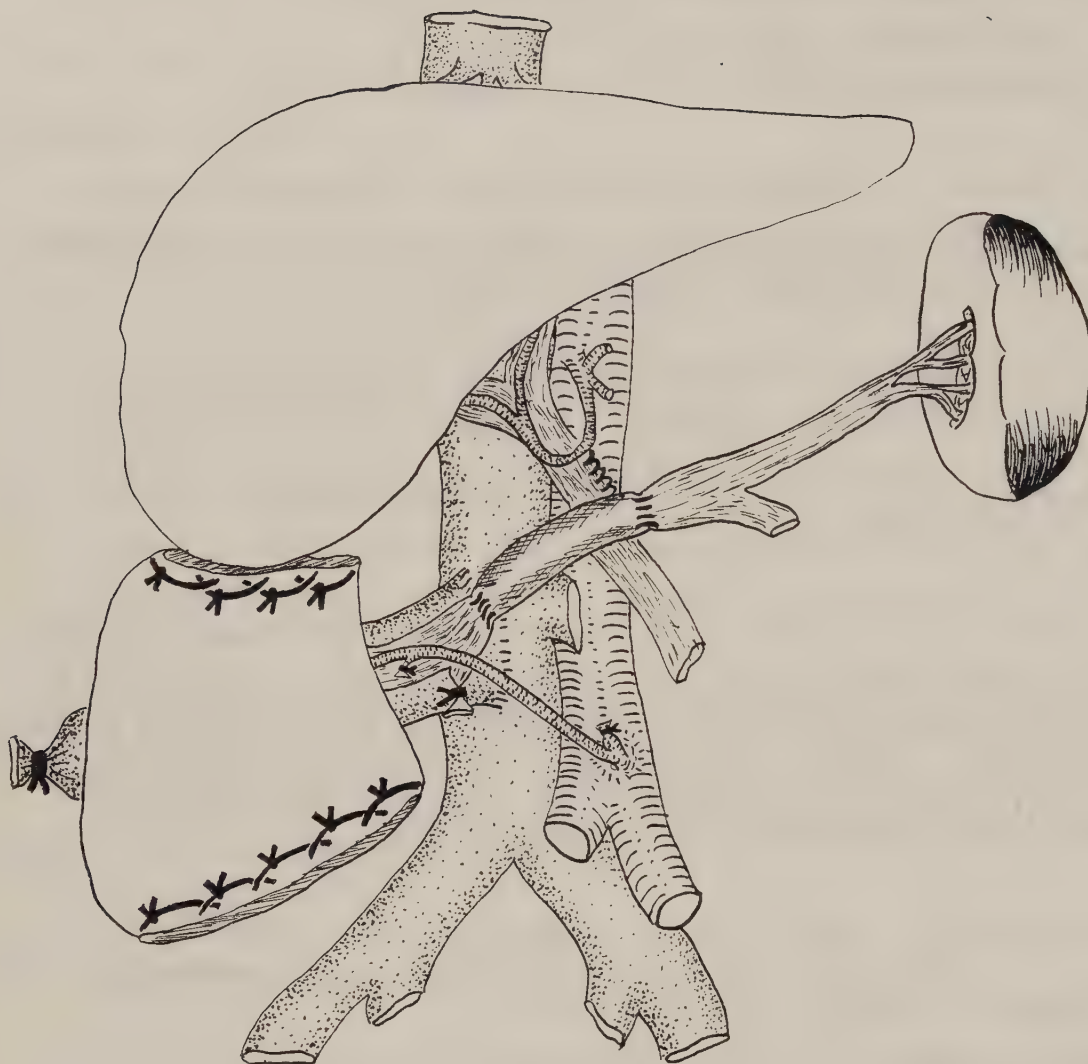
La pratique expérimentale, et l'analyse des différentes dérivations porto-systémiques nous ont, par ailleurs, enseigné la supériorité des montages qui respectaient le sens du flux portal sur les dérivations à contre-courant, par reflux. Elles ont aussi montré la plus grande fiabilité des anastomoses termino-terminales en chirurgie portale.

M. Pouyet propose deux types de montages pour répondre à ces différents impératifs techniques (Pouyet, 180-181) :

- Montage I : tel que l'a réalisé Baulieux à deux reprises.

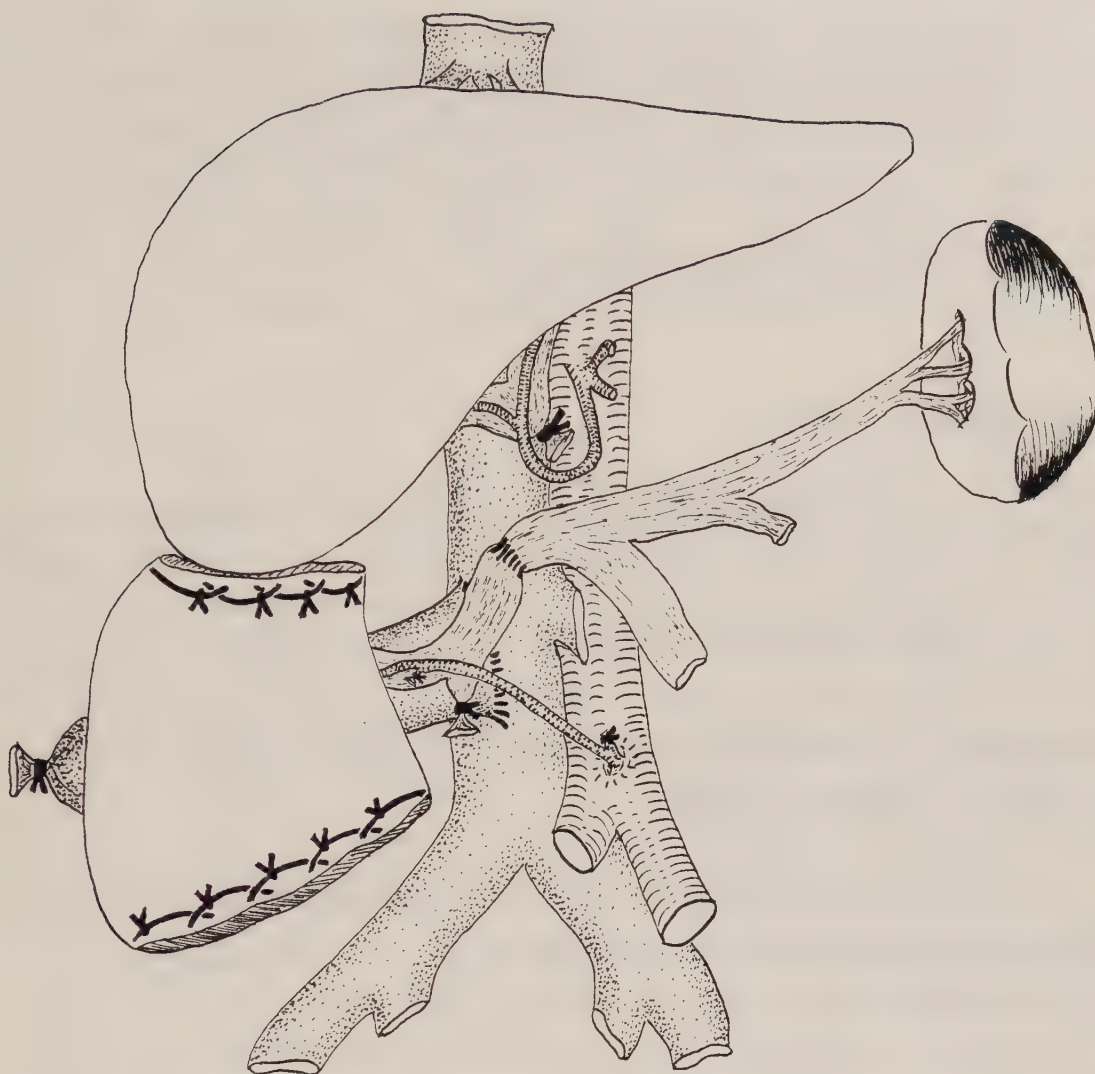
En cas de condamnation définitive du foie en place, le transplant placé dans la gouttière pariéto-colique droite reçoit une revascularisation portale par anastomose porto-portale termino-terminale après section de la veine porte du receveur.

- Montage II : Lorsque l'on désire préserver une fonction au foie du receveur, le partage du sang portal laissera à l'hôte le contingent mésentérique et dérivera vers le transplant le sang plénique et mésaraïque d'importance équivalente, et riche en facteur hépatotrophique pancréatique.



MONTAGE I

Le greffon bénéficie de la totalité
du sang portal.



MONTAGE II

Partage du sang portal :

le greffon reçoit le sang spléno - mésentérique
et le foie de receveur le contingent mésentérique supérieur.

Le raccordement avec la terminaison de la veine splénique pourrait se faire par une anastomose termino-terminale avec la veine porte du transplant ou plus exactement sa veine mésentérique que l'on aurait eu soin de prélever la plus longue possible. Il reste aussi toujours possible d'interposer un greffon veineux prélevé sur le donneur, entre la veine porte du greffon et la veine splénique du receveur.

b-3) Le drainage biliaire

Problème commun à l'ensemble des transplantations hépatiques, il reste à l'origine de nombreuses complications tardives (Calne, 35). Une partie de ces complications semble en relation avec des lésions de l'arbre biliaire intra-hépatiques; l'ischémie chaude favorisant la desquamation intra-canaliculaire du Collagène. SYRAKOS (233) propose d'appliquer aux voies biliaires, au moment du prélèvement, les mêmes principes de lavage glacé que pour les vaisseaux sanguins.

Le mode d'évacuation biliaire le plus satisfaisant semble être l'anastomose cholédoco-jéjunale sur une anse en "Y".

3 - Les principales indications :

Nous en distinguerons trois types suivant que l'on recherche une substitution hépatique définitive (affections dégénératives chroniques) ou temporaire (hépatite fulminante) ou bien seulement une suppléance partielle (maladies métaboliques).

a) Les affections dégénératives chroniques :

Nous regroupons dans ce chapitre les atrésies des voies biliaires, les cirrhoses et les hépatites chroniques agressives. En effet, malgré leur diversité étiologique, ces affections ont en commun :

- . l'évolution obligatoire vers la déchéance hépatique mortelle,
- . le caractère irréversible des lésions d'un foie cirrhotique devenu inutile et suffisamment handicapé pour permettre un bon fonctionnement du greffon,
- . l'association d'une hypertension portale, et de l'état précaire des malades interdisant une hépatectomie.

La transplantation hétérotopique peut paraître la seule alternative possible, parce qu'elle représente le geste le plus simple qui assure :

- . un rôle de substitution des fonctions hépatiques,
- . un traitement de l'hypertension portale dans la mesure où on substitue au barrage du foie cirrhotique, un parenchyme à résistance normale, à condition bien sûr que l'évacuation par la V.C.I. du transplant soit correcte.

Cette fonction de shunt porto-cave pourrait même permettre, un jour, de proposer une transplantation hétérotopique pour traiter l'hypertension portale des formes avancées de cirrhoses qui sont actuellement recusées.

- . Enfin, l'interposition d'un parenchyme hépatique normale, entre les systèmes porte et cave permettrait la régression des encéphalopathies porto cave spontanées ou "post-shunt".

Nous nous proposons donc de préciser pour chacune de ces affections, la place que pourrait prendre la transplantation hépatique hétérotopique :

a-1) Les atrésies des voies biliaires :

Pour les auteurs américains, elles ont représenté les 2/3 des indications des transplantations orthotopiques (Starzl 230) et la moitié des hétérotopiques (Fortner, 69). C'est d'ailleurs dans ce cas que Fortner eut le

meilleur résultat; l'opéré restant en bonne santé cinq ans et demi après l'intervention.

En pratique, la plupart des enfants atteints de cette affection ont subi une intervention chirurgicale exploratrice dès les premières semaines de vie. La moitié d'entre eux ont pu bénéficier d'une intervention de drainage (hépato-porto-entérostomie plus souvent que hépato-porto-cholécystostomie) (Kasai, 104), qui permet la disparition de la cholestase dans 50 % des cas environ.

Ainsi, soit parce que l'intervention a été impossible ou infructueuse, soit même parce que l'atteinte hépatique continue à évoluer malgré la levée de la cholestase (Alagille, 6), la plupart de ces enfants sont voués à une cirrhose biliaire mortelle en quelques années. Seule une transplantation hépatique semble donc pouvoir être proposée à ces enfants, et, à condition que le foie du receveur ne soit pas trop hypertrophié, l'atrésie des voies biliaires se prêterait volontiers au choix de l'hétérotopique (Fortner, 69).

Toutefois, de très nombreux problèmes persistent et expliquent en partie les réticences des pédiatres français :

- . l'extrême rareté des donneurs de cet âge,
- . la fréquence des malformations associées 10 à 27 %. Certaines pouvant poser des problèmes techniques prohibitifs : absence de V.C.I. - veine porte pré-duodénale - artère hépatique anormale (Lilly, 122).
- . surtout, les conséquences sur la croissance d'une corticothérapie définitive (nanisme induit) et l'importance des problèmes psychologiques qui en découlent, en fait, finalement, un problème d'éthique.

a-2) Les cirrhoses hépatiques :

Bien qu'elles n'aient, jusqu'ici, représenté que le 1/3 des indications de transplantations hétérotopiques (13 sur 41 interventions répertoriées), la fréquence de l'affection, les risques d'une hépatectomie et l'impossibilité de proposer un autre traitement sont autant d'arguments en faveur de la transplantation hétérotopique.

En principe, les cirrheses éthyliques étaient exclues des indications de greffes. En fait, la fréquence de cette étiologie dans notre pays nous incite à remettre en question cette attitude, en réalité assez moralisatrice, sous certaines conditions : guérison de l'intoxication alcoolique, stabilité psychologique suffisante, sujet jeune (moins de 45 ans), absence d'hépatomégalie trop importante et de complication infectieuse.

En fait, tout le problème est dans le choix de l'heure de la chirurgie. Etant donné les résultats actuels de la transplantation hépatique (30 % de vivants à un an), et surtout l'impossibilité de faire un pronostic précis et de déterminer l'espérance de survie du cirrhotique, dont on sait la possibilité de stabilisation "miraculeuse" mais durable, l'indication ne se discute qu'au dernier moment devant un sujet ascitique, ictérique, cachectique et plus ou moins saignant. Nous sommes là, dans un cercle vicieux dont on ne peut espérer sortir que par une attitude assez volontariste et une meilleure coopération médico-chirurgicale.

Une seule exception semble-t-il : le cirrhotique ayant auparavant bénéficié d'un shunt porto-cave et qui a développé une encéphalopathie chronique grave. La fréquence des comas, et l'importance de leurs répercussions sociales et familiales amènent à proposer une transplantation chez un sujet dont l'état hépatique et général peut être compatible avec cette chirurgie. On sait, en effet, qu'il n'y a pas de parallélisme entre le degré de l'encéphalopathie porto-cave et la gravité de l'atteinte hépatique, au moins au début.

En somme, les cirrheses seront, sans doute, un jour, le principal champ d'applications des transplantations hépatiques, mais cela demande une meilleure définition des critères pronostics de la maladie (Bismuth, 15) et un certain rodage des techniques chirurgicales et de réanimation post-opératoire.

a-3) L'aggravation progressive et rapide d'une hépatite virale d'évolution cirrhogène peut représenter une indication de transplantation plus facile à prévoir et à poser que pour les autres cirrheses.

Un problème nouveau vient ici se surajouter : le risque de contamination du transplant par la virose.

La persistance des réactions antigéniques positives (Hbs+) traduisant l'existence de virus vivants représente un risque difficile à apprécier. Il existe en effet chez ces sujets un taux d'anticorps très élevé et certains ont atteint un stade (anti-E) où le risque de contagion est en fait minime.

Cependant, le foie représentant le principal réservoir de virus, il paraît logique de proposer une hépatectomie première chez le receveur, et donc une transplantation orthotopique.

En fait, la virose est diffuse et Starzl (Corman, 42) a observé la réinfestation d'un transplant orthotopique sous la forme d'une hépatite aiguë d'évolution cirrhogène mortelle en un an et demi.

Il serait intéressant de pouvoir blanchir le receveur à l'aide d'anti-viraux avant la transplantation. Mais, actuellement, ces traitements sont trop longs (4 à 5 mois) pour pouvoir être applicables.

Calne (36) préconise l'administration de fortes doses de gamma-globulines pendant la phase an-hépatique d'une transplantation orthotopique; ayant réalisé une telle transplantation pour une tumeur du foie chez un homme porteur de l'antigène Australia, il a observé une négativation des réactions antigéniques qui se maintenait un an plus tard.

Une telle protection peut en effet être utile, éventuellement précédée par des transfusions de "lavage".

En fait, il semble bien que, quelque soit le mode de transplantation, le risque de contamination du transplant existe et est probablement favorisé par le traitement immunodépresseur. Mais il est impossible d'en prévoir la fréquence et la gravité, et rien, à priori, n'indique que le receveur fera de nouveau une forme grave d'hépatite virale; la saturation en anticorps et les différences génétiques du nouveau foie permettent d'espérer un meilleur comportement face à l'agression virale, comme Bismuth l'a observé à l'occasion de son remarquable succès (Houssin, 93).

Aussi, il reste logique de proposer aux sujets victimes d'une hépatite chronique active, dont on prévoit l'issue fatale, le même traitement que pour les autres affections dégénératives hépatiques. Elles gardent en commun

la fragilité des malades et donc les risques d'une hépatectomie difficile, et, d'autre part, le caractère global et définitif de la suppléance hépatique recherchée.

Dans la pratique, nous proposons donc une transplantation hétérotopique suivant le montage n° I.

Le protocole précis fait actuellement l'objet d'un travail anatomique (M. Pouyet), nous en résumons les temps principaux :

- Incision lombo-sous-costale type Hunt qui permet un abord très direct sur la veine porte et la veine cave inférieure puis un meilleur contrôle de l'amarrage du transplant.
- Décollement extra-péritonéal de la masse viscérale qui permet d'éviter le temps de décollement colique droit toujours extrêmement hémorragique en cas d'hypertension portale.
- Réduction de volume du transplant par hépatectomie droite (permettant d'enlever environ 40 % de la masse hépatique) et éventuellement lobectomie gauche (15 % de la masse hépatique, à moins que l'on puisse disposer d'un foie d'enfant, ou qu'une ascite pré-existante ait suffisamment agrandi la cavité abdominale.
- Les différentes anastomoses :
 - . cavo-cave termino-latérale,
 - . porto-portale termino-terminale avec, si besoin, l'aide d'un greffon veineux prélevé sur le donneur,
 - . l'implantation du tronc coeliaque sur l'aorte du receveur,
 - . anastomose cholédoco-jéjunale sur une anse en "Y".
- amarrage de la veine cave sus-hépatique aux muscles lombaires.
- Fermeture pariétale qui pourrait n'être que cutanée si le volume du transplant y oblige.

b) L'hépatite fulminante :

Cette évolution dramatique de l'hépatite virale, frappant souvent des sujets jeunes, a été l'occasion de diverses tentatives, souvent désespérées, pour remédier temporairement aux défaillances d'un foie dont on peut en principe espérer une régénération. Epuration par circulation croisée, implantation externe de foie hétérologue (Bertoye, 13) ou homologue (Starzl, 224) et transplantation hétérotopique de foie de babouin (Pouyet, 179).

Une homogreffe hétérotopique semble, en théorie, le moyen idéal de réaliser cette suppléance hépatique temporaire :

- . elle permet de conserver l'espoir d'une régénération du foie pathologique;
- . elle évite les complications à long terme des transplantations hépatiques habituelles : problèmes de rejets, de traitement immunodépresseur et infestation virale du greffon pourraient être traités par une transplantectomie secondaire;
- . enfin, si l'on en croit les données expérimentales concernant la compétition entre les deux foies, la sidération totale du foie pathologique devrait favoriser le fonctionnement du transplant. Elle pourrait même autoriser une revascularisation purement systémique de ce greffon, laissant au foie en place la totalité du sang portal et de son facteur régénératif.

En réalité, une transplantation hétérotopique dans de telles conditions semble bien utopique; sa réalisation va se heurter à des obstacles majeurs :

- . état gravissime des malades,
- . difficulté d'un pronostic précis suffisant précoce,
- . brièveté des délais pour trouver un donneur.

Aussi peu d'essais ont-ils été réalisés jusqu'à ce jour. Notons, toutefois, la tentative de Fortner (68) d'une transplantation hétérotopique

avec partage du sang portal.

Le traitement classique et les hémodialyses rejetées restent donc actuellement la seule attitude possible, mais peut être qu'un jour les progrès de la réanimation et une meilleure organisation des prélèvements d'organes autoriseront de nouvelles possibilités de transplantations hépatiques dans ces hépatites fulminantes.

c) Certaines affections métaboliques pourraient bénéficier d'une suppléance hépatique partielle.

C'est le cas de quelques enzymopathies congénitales où une défaillance enzymatique hépatique entraîne, par défaut de métabolisme ou de fixation, l'accumulation d'un produit nocif, en particulier dans le système nerveux central, et le parenchyme hépatique qui subit une évolution cirrhogène.

Un apport de tissu hépatique sain, avant l'installation de lésions cérébrales et hépatiques irréversibles, pourrait suppléer à cette défaillance métabolique très ponctuelle et en éviter les conséquences générales.

Le foie étant par ailleurs normal au départ, une hépatectomie paraît tout à fait injustifiée, alors qu'une transplantation hétérotopique qui ménagerait le fonctionnement des deux foies semble répondre, au mieux, au but recherché.

Cependant, le très jeune âge des enfants et la très petite taille des vaisseaux correspondants poseraient des problèmes majeurs à la réalisation de transplantations hétérotopiques avant la phase de cirrhose.

Toutefois, l'intégrité globale, du foie en place, va soulever un problème nouveau dans la réalisation d'une telle transplantation hétérotopique.

En effet, différentes études expérimentales nous ont montré l'influence de la compétition fonctionnelle entre le transplant et le foie du receveur; le maintien de l'intégrité des deux foies nécessiterait donc d'atteindre un équilibre qu'il faudrait définir, puis assurer durablement, sans qu'il soit possible de créer un handicap sérieux du foie du receveur (ligature biliaire, hépatectomie partielle ou même anastomose porto-cave).

Dans la pratique, la recherche d'un tel équilibre passe nécessairement par le partage du sang portal mais, il n'est pas certain que cela suffise à assurer le bon fonctionnement des deux foies.

Diverses tentatives de transplantations hépatiques, ortho ou hétérotopiques ont été réalisées pour de telles affections métaboliques; mais le foie du receveur était déjà le siège de lésions dégénératives irréversibles posant en fait un problème identique à celui des cirrhoses.

L'espoir de réaliser un jour une intervention "préventive" reste séduisant; de telles indications devraient obéir à trois critères :

- . l'origine hépatique du déficit métabolique responsable de la maladie,
- . la possibilité d'un diagnostic avant que l'atteinte hépatique ne soit irréversible,
- . la mise en jeu certaine du pronostic vital malgré les thérapeutiques médicales conventionnelles.

c-1) La maladie de Wilson :

Maladie autosomique récessive caractérisée par une accumulation de cuivre dans différents organes (foie, cerveau) due à l'impossibilité d'excréter le cuivre lysosomal hépatique dans la bile (Alagille, 6).

Elle n'est malheureusement découverte qu'au stade d'insuffisance hépatique grave dans des tableaux de cirrhose avec hypertension portale, d'hépatite chronique active ou d'accident hémolytique avec insuffisance hépatique majeure.

Devant de telles cirrhoses, Starzl (230) a réalisé deux transplantations orthotopiques avec succès, permettant de noter, après huit mois et deux ans et demi, la normalisation du métabolisme du cuivre.

Seules les formes diagnostiquées par dépistage systématique dans les fratries de malades connus pourraient bénéficier d'une transplantation hétérotopique préventive avant que l'atteinte hépatique ne soit trop avancée.

c-2) Déficit en α 1 anti-trypsine

L' α 1 anti-trypsine est une glycoprotéine présente dans le plasma et synthétisée dans le foie. Son étude par immuno-électrophorèse, montre qu'il existe différents phénotypes.

Le déficit en α 1 A.T. est une maladie à transmission autosomique codominante caractérisée par une atteinte hépatique et pulmonaire.

Elle se manifeste habituellement sous la forme d'une cholestase néonatale prolongée qui disparaît spontanément puis par l'apparition d'une cirrhose à évolution rapide pouvant survenir à n'importe quel âge (c'est la deuxième cause de cirrhose du nourrisson après l'artésie des voies biliaires).

Ainsi, 15 % des enfants de phénotypes PIZ feront une cirrhose avant 20 ans.

La aussi, le trouble métabolique est corrigé par la transplantation hépatique; Starzl a réalisé 7 transplantations orthotopiques dont 3 vivent 13, 21 et 36 mois plus tard avec des taux d' α 1 anti-trypsine normaux.

Mais il est actuellement impossible de prévoir le risque d'évolution cirrhogène du déficit en α 1 anti-trypsine (association possible d'une affection virale; difficulté d'interprétation des dépôts d' α 1 A.T. dans le foie).

Ainsi, seule, une meilleure connaissance de la maladie pourra permettre d'établir un pronostic suffisamment fiable pour proposer une transplantation hétérotopique avant l'apparition d'une cirrhose hépatique.

c-3) Maladies de Niemann-Pick :

C'est une affection héréditaire caractérisée par l'accumulation de sphingomyéline toxique pour le foie et le système nerveux central.

Cliniquement, elle peut revêtir deux aspects :

- . une forme à évolution rapide caractérisée par une hépato-splénomégalie, des signes neurologiques rapidement majeurs et des lésions broncho-pulmonaires; le décès est habituel avant un an;
- . une forme lente débutant avant trois ans et dominée par la splénomégalie et les troubles respiratoires, alors qu'il n'existe pas de signes neurologiques.

La survie plus longue (8 à 10 ans), l'absence totale de traitement médical efficace, plaideraient en faveur d'une transplantation hépatique d'autant que celle-ci, comme l'a montré Daloze, à propos d'un cas, a entraîné une normalisation du métabolisme de la sphingomyéline. Mais, là aussi, le plus difficile est de pouvoir affirmer le diagnostic suffisamment précocement.

Nous pouvons en rapprocher la guérison d'une malade atteinte de la maladie de Gaucher (déficit en cérébroside β galactosidase) par transplantation rénale, avec normalisation du taux de cérébrosides 10 ans après la transplantation (Groth, 83).

c-4) La tyrosinémie héréditaire :

C'est une maladie rare (plus fréquente au Québec) transmise sur le mode autosomique récessif, dont on ignore le mécanisme étiopathogénique exact.

Elle se caractérise par une triple atteinte : hépatique (cirrhose d'évolution rapide), rénale (tubulopathie avec rachitisme vitamino-résistant) et pancréatique (hypoplasie des ilots de Langerhans).

Certaines formes d'évolution relativement lentes devraient, là encore, permettre de poser l'indication de transplantation auxiliaire dans la mesure où il a été possible d'éliminer une intolérance au fructose ou une galactosémie qui s'accompagnent volontiers d'une élévation de la tyrosine plasmatique.

c-5) Le syndrome de Crigler-Najjar :

Bien qu'il soit très rare, ce déficit en UDP-Glycuronyl-transférase est particulièrement intéressant; une espèce de rat (le rat Gunn) possède en effet le même déficit et fournit donc un excellent modèle de recherche expérimentale.

Chez l'homme, on distingue deux types d'atteinte clinique qui débutent l'un et l'autre par un ictère néonatal progressif :

- le type I, à transmission autosomique récessive est caractérisé par la gravité de son atteinte cérébrale (ictère nucléaire). Les possibilités thérapeutiques étant limitées à la photothérapie et aux exsanguino-transfusions.

- le type II, autosomique dominant à pénétrance variable, voit son risque cérébral diminuer par l'administration de phénobarbital qui entraîne une baisse de la bilirubinémie.

Mais il faut des doses très importantes, et cela toute la vie, avec les conséquences neuro-psychiques qui en découlent.

Par contre, il n'existe pas de lésions hépatiques graves, et ces malades devraient pouvoir pleinement bénéficier d'une suppléance hépatique partielle. Lilly (123) a réalisé une transplantation hépatique hétérotopique mais s'est heurté à un rejet du greffon.

Chez le rat Gunn, des études très prometteuses (Groth, 82 - Matas, 153) ont montré une normalisation de la bilirubinémie après injection d'hépatocytes par voie portale réalisant ainsi, d'une autre manière, une suppléance hépatique partielle.

L'analyse de ces différentes affections métaboliques ouvre donc des perspectives nouvelles qu'il sera nécessaire de préciser. Déjà, il apparaît que, dans la mesure où le diagnostic et le pronostic peuvent être

établis suffisamment tôt, un certain nombre de troubles métaboliques peuvent être corrigés par une transplantation hépatique, et leurs conséquences prévenues.

Dans cette optique, une transplantation hétérotopique reste séduisante. Sa réalisation devra tenir compte de la nécessité de maintenir un double fonctionnement hépatique (partage du sang portal) mais aussi de l'absence d'hypertension portale qui interdit les montages à contre courant.

Il semble donc que le montage n° II répondrait au mieux à ces différentes servitudes : un foie partiel placé à droite recevrait le continuant veineux splénique et pancréatique corporéo-claudal par l'intermédiaire d'une greffe veineuse prise sur le donneur. Il laisserait ainsi le reste du flux portal au foie du receveur (cf. Schéma).

EN CONCLUSION :

De nombreuses perspectives semblent offertes aux transplantations hépatiques hétérotopiques. Elles représentent l'alternative la plus simple à opposer aux affections dégénératives chroniques, la seule qui soit imaginable devant une hépatite fulminante et la plus logique face aux maladies métaboliques héréditaires.

CHAPITRE III

LA REGENERATION HEPATIQUE

Exemple le plus frappant de l'action d'un facteur hépatotrophique, la régénération observée après hépatectomie partielle est un processus par lequel des cellules au repos commencent à proliférer de façon ordonnée pour restituer une quantité de tissu équivalente au déficit tissulaire.

Ce mécanisme possède un certain nombre de caractères fondamentaux.

1 - Caractères généraux de la régénération

Elle est proportionnelle à la destruction tissulaire, elle est rapide, spécifique et répétitive.

- Son intensité : est proportionnelle à la destruction tissulaire qui l'a déclenchée, que cette destruction soit le fait d'une extirpation (traumatique ou chirurgicale) d'une intoxication ou d'une irradiation.

Toutefois, pour une destruction inférieure à 10 % de la masse hépatique, la régénération est difficilement appréciable. A l'opposé, elle apparaît retardée si l'atteinte dépasse 80 % du tissu hépatique, et au-delà de 90 %, elle ne parvient plus à démarrer (Rabes, 189).

- C'est un processus particulièrement rapide : il correspond à la croissance tissulaire la plus rapide que l'on puisse observer chez les mammifères (Hays, 90).

Cette cinétique de la régénération varie en fait suivant les espèces :

- . chez le rat, elle semble achevée entre le 10ème et le 14ème jour suivant l'importance de la résection (Higgins, 92),
- . chez le chien, elle dure 6 à 8 semaines (Fishback, 60),

. alors que chez l'homme, elle se prolonge 4 à 6 mois, (Mac Dermott, 128).

- C'est un phénomène spécifique

. la réponse après hépatectomie n'atteint dans aucun autre organe l'intensité observée au niveau du foie, même si des mitoses ont été signalées dans les reins, le coeur, la cornée et les testicules.

. le foie, lui-même, ne répond que très discrètement à une néphrectomie ou à une "régénération hématopoïétique".

- C'est un mécanisme répétitif sans diminution d'intensité (Dagradi, 45).
Aussi, est-il possible, par des hépatectomies successives, d'enlever une masse de tissu hépatique très supérieure au poids du foie (Bollman, 18).

2 - Caractères anatomiques

L'observation macroscopique de la régénération hépatique montre un retour d'abord rapide puis plus progressif à une masse pondérale et fonctionnelle équivalente au foie précédent.

Mais, contrairement à ce que l'on peut observer chez des êtres inférieurs, les lobes enlevés ne repoussent pas, il n'y a pas non plus de prolifération au niveau de la cicatrice d'hépatectomie, mais on observe une croissance tissulaire accélérée également répartie au niveau des lobes restants.

L'étude microscopique va montrer des modifications architecturales et cellulaires.

a) Du point de vue architectural, la régénération est caractérisée par une augmentation de la taille des différents lobules hépatiques plutôt que

de leur nombre de sorte que les phénomènes de réorganisation tissulaire sont réduits au minimum.

Les tissus de soutien prolifèrent beaucoup plus lentement, ce qui explique la très grande fragilité du foie régénéré.

Au niveau des lobules hépatiques, le processus régénératif va suivre une évolution topographique tout à fait caractéristique (Bucher, 24). Il débute au voisinage, mais non au contact immédiat, des espaces péri-portaux, puis va progresser vers la zone centrolobulaire alors qu'une deuxième "vague" moins importante va aussi balayer le lobule dans un sens centripète.

b) A l'échelon cellulaire, deux phénomènes fondamentaux vont caractériser la régénération hépatique : l'hypertrophie (augmentation de la taille des cellules) et l'hyperplasie (augmentation de leur nombre).

En effet, après une période de latence caractérisée par une déglycogénéation et l'apparition de vacuoles lipidiques, apparaissent des signes d'hypertrophie cellulaire, tant à partir du cytoplasme que du noyau, puis brutalement, se déclenche un processus mitotique qui atteint rapidement un maximum avant de décroître puis de dessiner un second pic d'intensité moindre.

Ainsi, certains auteurs préfèrent au terme de "régénération", l'expression hypertrophie et hyperplasie compensatrices, mais nous venons de voir que ces deux processus peuvent, dans certains cas, être dissociés et obéissent peut être à une stimulation et à un contrôle séparés.

3 - Les caractères biochimiques de la régénération

a) Les modifications dans le tissu hépatique

- Le glycogène décroît rapidement dans les hépatocytes.
- Les lipides subissent une évolution inverse pouvant entraîner une stéatose.

- Le teneur en protéines du foie augmente rapidement après hépatectomie. La stimulation de leur anabolisme porte surtout sur les protéines spécifiques de la multiplication cellulaire au détriment des protéines purement fonctionnelles.

Cette évolution est parallèle à l'hypertrophie compensatrice.

- Les acides ribonucléiques (A.R.N.) subissent aussi une augmentation précoce et intense tant du point de vue quantitatif que qualitatif (technique d'hybridation moléculaire avec l'ADN).
- L'acide desoxy-ribo-nucléique (A.D.N.) peut être étudié par l'incorporation de thymidine tritiée, et le dosage de l'ADN tissulaire total (Burton, 33 - Giles, 76). Sa duplication signe l'hyperplasie compensatrice; elle est proportionnelle à l'intensité de la régénération (Bucher, 26).
- De nombreux enzymes et co-enzymes hépatiques ont été dosés au cours de la régénération. Deux semblent particulièrement importants :

- . l'AMP cyclique dont le taux triple très rapidement et se maintient longtemps au-dessus des valeurs normales (Francavilla, 70);
- . l'ornithine décarboxylase dont l'augmentation massive (Russel et Snyder, 200) est peut être un des événements biochimiques les plus spectaculaires de l'hypertrophie compensatrice.

b) Les modifications biochimiques plasmatiques :

- Certaines ne reflètent que la normalisation progressive des fonctions hépatiques (SGOT - SGPT - Phosphatases alcalines - Protéines sériques...)
- D'autres modifications accompagnant la régénération seront les points de départ de multiples recherches physiopathologiques, citons avec Leffert, 114) :
- . la diminution des taux plasmatiques d'insuline, d'hormones thyroïdiennes, et de V.L.D.L. (Very Low density lipo-proteines).

- . la hausse du glucagon, de la parathormone et de la corticostérone.
- . Enfin, l'alpha-foetoprotéine, secrétée par les hépatocytes, dont les taux sériques suivent une évolution suffisamment parallèle à l'hyperplasie compensatrice pour être utilisés comme "marqueur de la régénération" (Madsen, 134 - Nayak, 164).

4 - Approche théorique du contrôle de la régénération

Ce contrôle garde encore une grande part d'inconnues. Il se situe à deux niveaux : intra et extra-cellulaire.

a) Le contrôle intra-cellulaire

regroupe des mécanismes qui, à l'intérieur de la cellule hépatique déclenchent et régulent les variations de synthèse d'acides nucléiques et de protéines qui sont associés à l'hypertrophie, puis à l'hyperplasie cellulaire.

Si l'existence de tels mécanismes est actuellement bien acceptée (Bucher, 23-25), le détail de leur enchaînement n'est pas encore totalement élucidé.

Une place importante doit être faite aux polyamines (Putrescine - Spermidine - Spermine) qui sont habituellement liées aux phénomènes de croissance et au métabolisme des acides nucléiques.

En effet, tout stimulus agissant par l'intermédiaire de l'AMP cyclique pourrait entraîner une synthèse "de novo" d'Ornithine décarboxylase dont nous avons vu l'importante augmentation tissulaire dès le début du processus de régénération.

Cet enzyme oriente le métabolisme de l'ornithine vers la biosynthèse des polyamines (Russel, 201) qui interviennent directement au niveau de la synthèse et de la structure des acides nucléiques.

b) Le contrôle extra-cellulaire

regroupe les conditions extérieures à la cellule hépatique qui induisent la division cellulaire et contrôlent la rapidité et l'intensité de la régénération (Sigel, 218).

L'existence d'un tel contrôle est évoqué par :

- . la répartition homogène du processus régénératif dans les lobes restants après hépatectomie partielle,
- . L'étroite relation entre l'intensité de la régénération et l'importance de la destruction,
- . l'évolution topographique des "ondes régénératives" centrées sur les espaces portes des lobules hépatiques.

De très nombreuses études expérimentales ont tenté de préciser les différents éléments de ce contrôle de la régénération hépatique, mettant en avant le rôle particulier des hormones pancréatiques, mais précisant aussi leurs limites et la probable multiplicité des facteurs hépatotrophiques contrôlant cette régénération.

I - LE ROLE DU PANCREAS

=====

Nous avons vu, précédemment, par quel cheminement les études expérimentales ont permis de démontrer le rôle du sang portal et du facteur hépatotrophique pancréatique dans le maintien de l'intégrité hépatique. Il était donc naturel d'utiliser des méthodes similaires pour confronter ces résultats au phénomène très particulier de la régénération après hépatectomie.



DERIVATIONS PORTO - HEPATIQUES SELECTIVES + HEPATECTOMIE REPARTIE

STARZL 1975

Le côté recevant le sang pancréatique régénère plus intensément que celui qui ne reçoit qu'un apport mésentérique.

A - LES DERIVATIONS PORTO-HEPATIQUES SELECTIVES AVEC HEPATECTOMIE

(Starzl, 228)

Rappelons que ce modèle expérimental permet de comparer, chez le chien, le devenir de deux territoires hépatiques, droit et gauche, soumis à une vascularisation portale différente; le lobe droit recevant le contingent pancréatico-splénique et le lobe gauche le sang mésentérique.

Afin de mesurer la régénération hépatique dans de telles conditions, Starzl réalise des hépatectomies de 30 % et 60 % en prenant soin de répartir ces excrèses de façon équivalentes dans les deux territoires hépatiques droit et gauche.

L'incorporation de thymidine tritiée à l'ADN permet de quantifier la régénération, ou plus exactement, l'hyperplasie compensatrice qui, chez le chien, atteint son maximum vers le quatrième jour après l'hépatectomie (Siegel, 215).

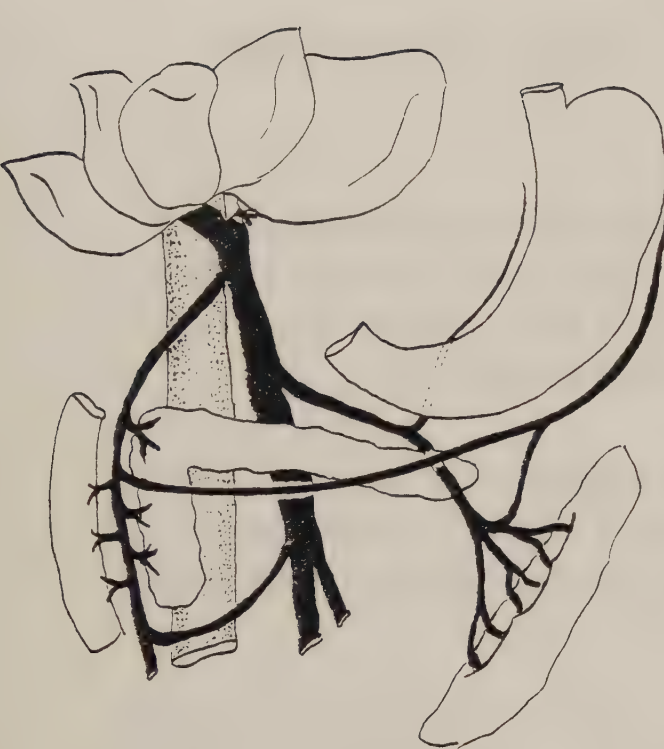
Il observe ainsi, du côté recevant le sang pancréatique et gastro-splénique une synthèse d'ADN significativement plus importante que du côté opposé, après hépatectomie "répartie" de 30 % et surtout de 60 %.

Enfin, en cas de pancréatectomie associée, et équilibrée par une insulinothérapie par voie générale, l'avantage s'inverse, et la synthèse d'ADN devient plus importante du côté à vascularisation mésentérique.

Il déduit donc de ces constatations que la régénération après hépatectomie est étroitement dépendante de l'apport de sang pancréatique.

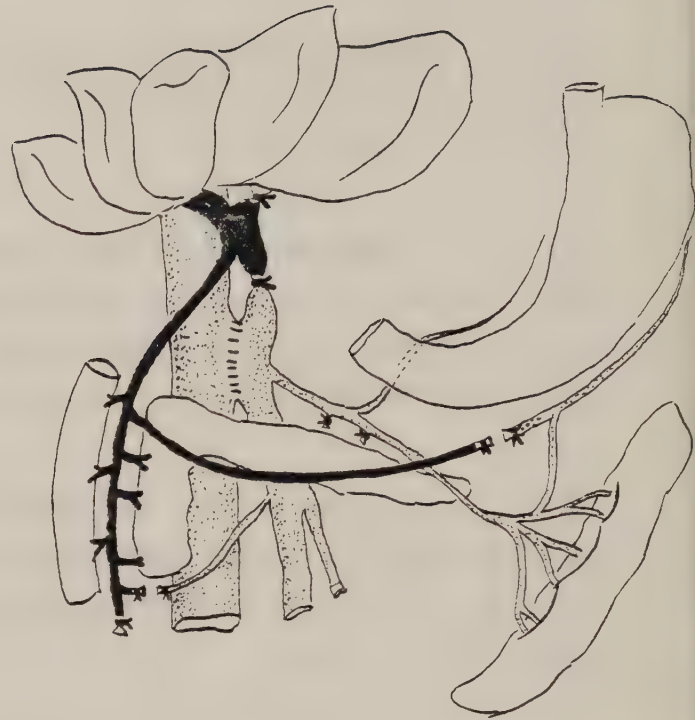
Toutefois, Starzl ne tient pas compte dans cette expérimentation des variations relatives de débit portal dans chacun des lobes; or nous avons vu l'importance de ces débits dans le contrôle de l'intégrité hépatique.

Aussi, M. Pouyet (travail en cours) propose-t-il de mesurer la régénération d'un territoire hépatique après ligature de la branche portale controlatérale (équivalent à une hépatectomie partielle) sous différents régimes portaux : duodéno-pancréatique seul, duodénopancréatique et gastro-



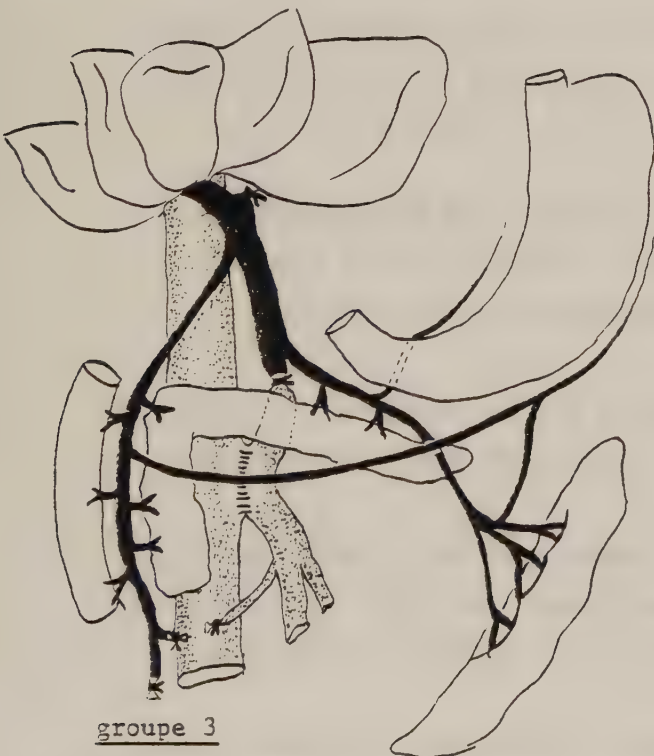
groupe 1

le foie reçoit la totalité
du sang portal



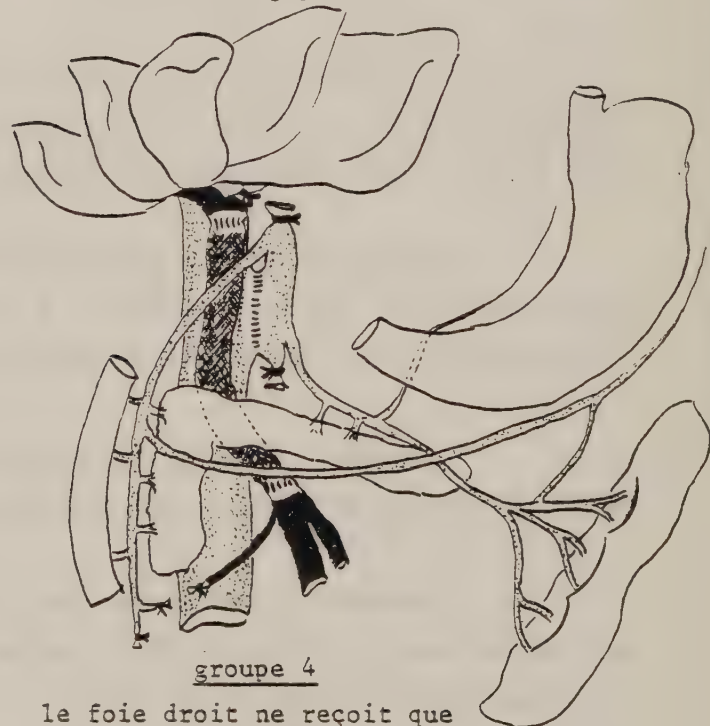
groupe 2

le foie droit ne reçoit que le
contingent duodéno pancréatique
(15% du sang portal)



groupe 3

le foie droit reçoit le sang
pancréatique et gastro-splénique



groupe 4

le foie droit ne reçoit que
le sang mésentérique
(55% du débit portal)

APPRECIATION DE LA REGENERATION

suivant le mode de vascularisation (qualitatif et quantitatif)

POUYET (travail en cours)

splénique, enfin mésentérique seul (cf. schémas).

L'interprétation des résultats en fonction de l'aspect qualitatif et quantitatif de la vascularisation portale devrait permettre de préciser le mode d'action du courant portal sur le processus régénératif.

B - LES EVISCERATIONS EXPERIMENTALES

1 - Les éviscérations partielles :

Pour localiser l'origine des facteurs contrôlant la régénération, il est possible d'observer les modifications de la capacité de régénération hépatique chez des animaux ayant subi l'exérèse d'un ou de plusieurs organes splanchniques.

Ainsi, SGRO (213) montre-t-il, chez le rat, que l'exérèse de l'intestin grêle, de l'estomac ou de la rate ne modifie pas le pouvoir de régénération après hépatectomie partielle, alors que cette capacité est annulée par duodéno-pancréatectomie totale.

Duguay (52) confirme, chez le chien, l'effet inhibiteur de la pancréatectomie sur la régénération. Il constate que cette action ne peut être que partiellement corrigée par injection d'insuline sous cutanée, mais que l'administration concomitante d'insuline et de glucagon permet de nouveau une régénération importante après hépatectomie de 70 % (Duguay, 53).

2 - Les éviscérations totales :

Price (186) réussit à maintenir en vie, pendant plusieurs semaines, des chiens auxquels il a enlevé la totalité des organes splanchniques à l'exception du foie qui reçoit par sa veine porte le sang de la veine cave inférieure (transposition porto-cave) ou du sang artériel par un greffon aorto-portal.

De tels animaux reçoivent une alimentation parentérale et une insulinothérapie normoglycémiante. Après hépatectomie de 40 % ou 70 %, les dosages de l'incorporation de la thymidine tritiée montrent une augmentation de la synthèse d'ADN retardée mais trois fois plus intense que chez des chiens normaux (Max, 155) alors que les signes d'hypertrophie restent minimes.

Chez des rats éviscérés, suivant un protocole analogue, la même équipe (Whittemore, 259) montre que l'administration de glucagon restaure un pic d'ADN précoce. Il faut cependant noter qu'une augmentation des doses d'insuline a été nécessaire pour neutraliser l'action hyperglycémiante du glucagon.

Ces résultats sont d'ailleurs contredits par une étude de Starzl (229). Il réalise, chez le chien, trois types d'éviscération : pancréatectomie isolée, éviscération splanchnique laissant en place le pancréas, et éviscération totale. Après hépatectomie partielle, il observe une baisse équivalente des stigmates de régénération après pancréatectomie et après éviscération laissant en place le pancréas. En cas d'éviscération totale, il note un blocage de la régénération pendant les trois premiers jours qui n'est pas corrigé par perfusion intra-portale d'insuline ou de glucagon.

Pour Bucher (29), seule l'association insuline + glucagon permet d'améliorer la régénération hépatique de rats éviscérés après hépatectomie partielle.

Il s'avère donc difficile de tirer de ces expériences d'éviscération des conclusions univoques. Il semble cependant que, si les hormones pancréatiques participent à un des stades du processus de régénération, comme en témoignent les troubles post-pancréatectomie, elles ne résument probablement par l'ensemble du contrôle de l'hyperplasie et de l'hypertrophie compensatrices.

D'ailleurs Younger (264) et Barra (8) ont montré que des foies de rats diabétiques régénèrent parfaitement bien après hépatectomie partielle.

Toutefois, ces résultats doivent aussi être modulés suivant la gravité du diabète; Yamada (263) a en effet montré, chez des rats recevant

des doses plus ou moins importantes d'Alloxane, que lorsque le déficit en insuline était trop important, l'hépatectomie était régulièrement mortelle en 24 heures.

De même, Bucher (29) a mis en évidence une diminution de la synthèse d'ADN dans le foie après hépatectomie, chez des rats rendus diabétiques par injection de sérum anti-insuline.

C - DE NOMBREUSES ETUDES IN VITRO ont essayé de préciser l'action des
 ----- hormones pancréatiques.

Elles sont favorisées par la très grande facilité de culture des cellules hépatiques en période de régénération (Glinos, 77 - Hays, 89).

Ainsi, Leffert (111) a pu montrer que l'insuline augmentait la synthèse d'ADN dans les hépatocytes in vitro, mais nous le verrons cette action n'est pas spécifique, et de nombreuses substances ont un pouvoir identique.

Des auteurs japonais (Ozawa, 168-169), après avoir montré que la régénération hépatique s'accompagnait d'une élévation importante de la phosphorylation mitochondriale, ont mis en évidence une activation de ce processus par l'insuline sur des hépatocytes de lapin et de rats en culture alors que le glucagon restait sans effet dans les mêmes conditions.

Enfin, un dernier problème a été soulevé par Mc Intyre (131). Après une hépatectomie partielle, on n'assiste pas à une augmentation de l'insulinémie portale comme il serait logique de le penser pour un facteur hépatotrophique; l'insulinémie portale et systémique est même souvent diminuée.

Bien que cette constatation puisse être expliquée par une interaction entre l'insuline et ses récepteurs hépatiques et que Leffert (114) ait montré que son action sur la croissance cellulaire était maximum lorsque son taux sanguin était à 40 % du taux initial, ce fait cadre mal avec le contrôle de la régénération.

De même, un facteur responsable de la régénération hépatique devrait pouvoir provoquer une hyperplasie chez l'animal sain. Or Bucher (27) a montré que ni l'insuline, ni le glucagon ne parvenaient à déclencher un processus analogue chez des rats normaux.

Aussi, pour la plupart des auteurs, ces hormones pancréatiques sont-elles considérées comme des potentialisateurs puissants mais non comme des initiateurs fondamentaux de la régénération hépatique.

II - LES FACTEURS EXTRA - PANCREATIQUES

=====

La compréhension des mécanismes de contrôle de la régénération passe, sans doute, par l'explication du déclenchement et de l'arrêt de ce processus; il est en effet tout à fait remarquable que l'intensité du processus soit parallèle à l'importance de la destruction tissulaire et qu'il prenne fin lorsque le foie a retrouvé une masse anatomique et/ou fonctionnelle équivalente à la situation antérieure. Comment le système de contrôle peut-il apprécier et mesurer cette masse hépatique ?

1 - Par l'hypothèse de la "masse critique", Johnson (102) prétendait que la replication de l'ADN et la mitose cellulaire étaient déclenchées quand la cellule atteignait un certain volume critique. Il en déduisait une formule mathématique définissant à chaque instant l'index mitotique en fonction du tissu considéré et de l'importance de l'exérèse éventuelle. L'hyperplasie serait donc la conséquence inéluctable de l'hypertrophie cellulaire.

En fait, Tongendorff (239), par des calculs de volume cellulaire, a infirmer cette hypothèse. D'ailleurs Brues (22), puis Weinbren (255) avaient montré la possibilité d'hyperplasie sans augmentation de volume cellulaire et même parfois associée à une atrophie cellulaire.

- 2 - Le rôle du flux portal quantitatif a aussi été proposé, reprenant en fait l'ancienne "théorie du flux sanguin" de Mann (143) selon laquelle la régénération obéit à l'augmentation relative du débit par rapport au volume de parenchyme restant après résection; le processus s'épuisant lorsque ce débit relatif est normalisé du fait de la restitution du volume hépatique pré-opératoire.

Certains travaux sont venus renforcer l'idée d'un rôle primordial du flux hépatique dans la régénération (Ikonomidis, 96 - Slapak, 219), mais ils étaient essentiellement basés sur des critères d'hypertrophie. Seul Whittemore (260) a souligné le rôle permissif du débit sur l'action des hormones pancréatiques.

Par contre, dès 1969, Mallet-Guy (141) a montré que la régénération était possible après dérivation mésentérico-cave et qu'une augmentation du flux artériel (par neurectomie péri-artérielle) n'améliorait pas la régénération. Par ailleurs, Fisher (64), Goldsmith (79), puis Lee (109) ont démontré qu'une dérivation portale totale n'empêche pas la survenue de l'hyperplasie régénératrice, mais la prive de son expression macroscopique qu'est l'hypertrophie.

Nous retrouvons une fois de plus une évolution dissociée entre ces deux éléments de la régénération hépatique, ce qui semble bien confirmer l'existence d'une régulation indépendante comme l'a déjà évoqué l'association hyperplasie + atrophie consécutive à la ligature d'une branche portale (Weinbren, 255 - Sigel, 217-218). Pour certains (Starzl, 228) l'atrophie peut même représenter en elle-même une destruction parenchymateuse suffisante pour induire une hyperplasie réactionnelle.

En somme, il apparaît que la régénération hépatique reste, au moins en ce qui concerne l'hyperplasie, indépendante du flux hépatique et plus spécialement de l'apport direct du sang portal au foie (Hays, 90).

La recherche d'autres facteurs impliqués dans la régénération hépatique, s'est appuyée sur les résultats des circulations croisées et des injections de sérum d'animaux hépatectomisés (Alston, 7 - Moolten, 160 - Sakai, 204 et Fischer, 1971).

Ces auteurs ont montré que le sérum d'un animal d'hépatectomisé stimulait la synthèse d'ADN dans le foie d'un animal normal et qu'inversement le sérum d'un animal normal ralentissait la régénération hépatique d'un animal hépatectomisé.

Cette double constatation soulève différents problèmes : le rôle du foie sur sa propre régénération, l'existence de substances stimulant ou inhibant ce processus mitotique.

3 - Le rôle du foie :

Il a été soulevé par Fischer (63) qui, à l'aide de circulation croisée, a montré qu'une dérivation porto-cave associée à l'hépatectomie du premier rat augmentait la réponse hyperplasique chez son partenaire.

Par ailleurs, il remarque qu'en cas d'hépatectomie totale d'un des rats, la synthèse d'ADN est particulièrement importante chez l'autre rat.

Le foie paraît donc avoir une action négative, répressive, par rapport au processus hyperplasique, ce qui peut être expliqué par la destruction d'un facteur hépatotrophique lors de la traversée hépatique ou/et par la sécrétion par le foie d'une substance inhibant la régénération.

Ces résultats ont été contredits par Levi et Zeppa (119-120) qui ont utilisé un modèle expérimental assez proche des circulations croisées. Ils réalisent un circuit permettant de perfuser un foie de rat normal avec un sérum ayant auparavant traversé un foie en période de régénération. Ils constatent alors une augmentation de la synthèse d'ADN dans le foie normal à condition que le processus de régénération du premier foie soit suffisamment avancé (12 à 24 h.) et ils en concluent qu'un foie en période de régénération, sécrète une substance favorisant la régénération d'un foie normal.

En fait, le rapprochement entre la nécessité d'attendre un stade évolué de la régénération du premier foie, et le résultat hyperplasiant immédiat au niveau du second, évoque davantage l'action d'un métabolite intermédiaire stimulant directement la synthèse de l'ADN et non pas celle d'un facteur initiateur de la régénération dans son ensemble.

Ainsi, même s'il est possible d'extraire d'un foie en période de régénération une substance stimulant la synthèse d'ADN, le foie normal garde globalement une action plutôt négative sur sa propre régénération.

4 - L'action de substances portales non pancréatiques

a été évoquée par Starzl (228) qui constate la persistance d'une régénération chez des animaux pancréatectomisés.

a) Rôle de l'intestin

Fisher (68) met en évidence une activité régénérative importante dans le sang mésentérique par des expériences de résections ou d'exclusion du grêle, et Sakai (205) localise ce pouvoir à l'iléon terminal.

L'interprétation de ces résultats a surtout fait intervenir l'action de polypeptides intestinaux à action "glucagon-like" qui seraient aussi détruits par le foie.

Pour d'autres, (Lack, 107 - Fisher, 68) la localisation à l'iléon terminal évoquerait une action des sels biliaires ou de la vitamine B 12 car on connaît le rôle de l'acide folique dans la synthèse de l'ADN.

Bien que cette action de l'intestin soit très controversée, (Poirier, 174), nous pouvons cependant en rapprocher l'importance des facteurs nutritionnels récemment soulignés par H. Joyeux (103).

b) Le rôle de la rate

Perez-Tamayo (173) a évoqué un rôle inhibiteur de la rate sur la régénération hépatique à l'aide d'autotransplantations de fragments de rate en différents sites du lit portal.

Sakai (205) confirme cette notion, une splénectomie préalable augmente le pouvoir mitogénique du sérum portal après hépatectomie.

5 - Les autres facteurs stimulant la régénération :

Des études in vitro ont montré que de nombreuses substances augmentaient la synthèse d'ADN d'hépatocytes en culture : l'insuline et le glucagon, nous l'avons vu, mais aussi les hormones thyroïdiennes, la parathormone, l'hormone somatotrope et l'épidermal Growth Factor (E.G.F.) (Lefert, 114 - Richman, 197).

In vivo, ils stimulent la synthèse d'ADN chez l'animal sain excepté STH, mais leur action ne semble pas spécifique du tissu hépatique.

Une place tout à fait spéciale doit être faite à l'E.G.F. C'est un polypeptide de poids moléculaire voisin de l'insuline et dont le site de production est inconnu, mais qui est abondant dans la sous-maxillaire de rat mâle. Chez l'homme, on a isolé dans l'urine un polypeptide, l'urogastrone ayant la même activité biologique.

Son action sur l'hyperplasie compensatrice est particulièrement importante (Bucher, 28) et elle est potentialisée par le glucagon et l'insuline à dose suffisante (Bucher, 29).

E.G.F. pourrait donc être un élément important du contrôle de la prolifération des hépatocytes, mais sa participation directe dans la régénération physiologique n'est pas démontrée bien qu'on ait détecté des récepteurs spécifiques sur la membrane hépatocytaire.

De très nombreuses substances non-hormonales ont aussi été décrites comme pouvant stimuler la synthèse d'ADN dans les hépatocytes, mais l'interprétation de ces observations est souvent difficile; l'injection sous-cutanée de jaune d'oeuf ou de Thérébentine entraîne aussi une vague de mitoses limitée au foie de l'animal (Nadal, 163)....

6 - Les facteurs inhibiteurs de la régénération :

Leur existence a été prouvée par Glinos (78) qui a obtenu une inhibition de la régénération de rats hépatectomisés par injection de sérum

de rat normaux.

- Certaines hormones ont une action inhibitrice mais qui semble accessoire et peu spécifique; ainsi, la cortisone et la corticostérone diminuent l'intensité de la régénération, mais la surrénalectomie n'entraîne pas de modification fondamentale, et le stress a un effet inverse; il stimule de façon importante la régénération.
- L'étude des substances inhibitrices non hormonales est par contre plus intéressante : certaines sont en effet retrouvées dans le tissu hépatique dont des extraits ou des implantations in vivo diminuent la réaction régénératrice (Saetren, 203 - Sakai, 205). Cette action inhibitrice semble porter essentiellement sur la synthèse de l'ADN et ne pas modifier celle de l'ARN.

Ces substances pourraient être sécrétées ou contrôlées par le foie, rejoignant ainsi l'ancienne notion de "Chalone", molécule produite par un tissu cible qui inhibe sa propre prolifération.

De nombreuses molécules ont été proposées et, parmi elles, certains enzymes, mais ceux-ci semblent essentiellement agir in vitro en privant le milieu de culture d'éléments nécessaires à la croissance cellulaire.

Par contre, de nombreux auteurs ont mis en avant l'action de certaines lipoprotéines : les V.L.D.L. (Very Low Density Lipoprotéines). Elles sont synthétisées par le foie sous contrôle hormonal et leur action inhibitrice de la synthèse d'ADN a pu être prouvée in vitro et in vivo (Leffert, 112).

Après hépatectomie, leur concentration sanguine diminue en proportion de l'importance de la résection et se normalise à la fin de la régénération (Leffert, 113). Enfin, certaines maladies congénitales chez le rat avec une hyper-VLDLipoprotéïnémie s'accompagnent d'un défaut de régénération après hépatectomie de 70 %.

Ces lipoprotéines semblent donc pouvoir jouer un rôle important dans le contrôle de la régénération. Elles ont de plus l'intérêt d'illustrer la possibilité du rétro-contrôle négatif entre l'activité fonctionnelle

hépatique et la prolifération des hépatocytes.

En conclusion, l'approche expérimentale de la régénération nous a progressivement dévoilé la duplicité du processus à l'échelon cellulaire et biochimique puis laissé entrevoir la complexité de sa régulation pour laquelle les hormones pancréatiques semblent n'avoir qu'un rôle secondaire.

De trop nombreuses questions restent posées concernant cette régénération pour pouvoir sérieusement en préciser les applications pratiques, bien que déjà des perspectives apparaissent : stimulation de la régénération après traumatisme ou résection chirurgicale (Starzl, 228); traitement de certaines hépatites toxiques et surtout virales (Faviar, 58). Enfin, une meilleure compréhension des troubles de la régénération que sont sans doute l'évolution cirrhotique du foie et sa fréquente dégénérescence maligne.

E P I L O G U E

Au terme de cette étude expérimentale, que reste-t-il du facteur hépatotrophique ? Existe-t-il ? Quel est son rôle réel ?

Intrigué par les premières constatations expérimentales permettant progressivement de proposer l'insuline comme facteur hépatotrophique unique, l'analyse des multiples études concernant les anastomoses porto-caves et les transplantations hépatiques nous ont amené à accorder aussi un rôle hépatotrophique à d'autres paramètres; le débit hépatique, et l'absence de handicap fonctionnel, c'est-à-dire plus généralement à ce que l'on pourrait appeler le niveau fonctionnel hépatique.

Ainsi, il apparaît qu'il n'existe pas un, mais des facteurs hépatotrophiques.

Le foie pourrait être symbolisé par une machine qui aurait l'insuline comme carburant, et le débit comme matière première. Le régime d'un tel moteur (niveau fonctionnel) pourrait être modifié par de nombreux phénomènes : la ligature des voies biliaires serait par exemple représenté par le blocage à l'écoulement du produit fabriqué. On imagine sans peine la possible interférence de facteurs multiples.

Ainsi le concept "hépatotrophique" n'est-il peut être qu'un mythe recouvrant l'ensemble des facteurs stimulant de façon non spécifique l'activité hépatique.

C O N C L U S I O N S

- 1°) Le sang portal a une action trophique indiscutée sur le foie et l'on peut discuter la part respective de l'aspect quantitatif et qualitatif de ce débit portal.
- 2°) M. POUYET, T.E. STARZL et d'autres ont rapporté le rôle qualitatif à une origine pancréatique et l'insuline semble être le support de cette action.
- 3°) Le maintien de l'intégrité hépatique après shunt porto-cave est un problème controversé. Il nous apparaît que chez l'animal sain à foie sain, l'essentiel est de maintenir un débit hépatique total minimum suffisant comportant un certain débit portal non spécifique.
- 4°) Dans les situations de compétition entre deux foies du type de celle qui pourrait être réalisée dans les transplantations hépatiques hétérotopiques, le rôle du facteur hépatotrophique pancréatique est certain et le foie qui le reçoit le premier est avantagé. Cette notion a des conséquences sur les montages théoriques que l'on peut proposer.
- 5°) La régénération hépatique est un phénomène extrêmement complexe dans lequel le facteur hépatotrophique pancréatique a un rôle certain, mais d'importance secondaire.

Le Président de la Thèse

Professeur Y. ROCHET

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon Sud

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 8 Septembre 1980

Professeur J. NORMAND

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABSOLON K.B., HAGIHARA P.
Experimental studies on homologous heterotopic liver transplantation.
Surg. Gynecol. Obstet., 1964, 119 : 1297.

- 2 - ABSOLON K.B., HAGIHARA P., GRIFFEN W.O., LILLEHEI R.C.
Experimental and clinical heterotopic liver homotransplantation.
Rev. Int. Hepat., 1965, XV, 8 : 1481.

- 3 - ADAMSONS R.J., KINKHABWALA H., MOSKOVITZ H., HIMMELFARBE E.,
MINKOWITZ S., LERNER B.
Porto caval shunt with arterialization of the hepatic portion of the portal vein.
Surg. Gynecol. Obstet., 1972, 135, 529-535.

- 4 - ADAMSONS R.J., ARIF S., BABICH A., BUTT K., LAM A., MINKOWITZ S.
Arterialization of the liver in combination with a portocaval shunt in the dog.
Surg. Gynecol. Obstet., 1975, 140, 594-600.

- 5 - ADAMSONS R.J., BUTT K., IYER S., DEROSE J., DENNIS C.R., KINKHABWALA M.
GORDON D., MARTIN E.
Porto caval shunt with arterialization of the portal vein by means of a low flow arteriovenous fistula.
Surg. Gynecol. Obstet. 1978, 146 : 869-876.

- 6 - ALAGILLE D., ODIEVRE M.
Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant.
Flammarion, 1978.

- 7 - ALSTON W.C., THOMSON R.Y.
Humoral and local factors in liver regeneration.
Cancer Res. 1963, 23, 901-905.
- 8 - BARRA R., HALL J.C.
Liver regeneration in normal and alloxan-induced diabetic rats.
J. Exp. Zool. : 1977, 201 (1) 93.
- 9 - BASU A.K., CHATTERJEE C., MITRA S.
The importance of the haemodynamic changes in cases of cirrhosis of liver before and after porta-systemic shunt anastomosis.
Br. J. Surg. 1966 : 53, 695-701.
- 10 - BEAUDOIN J.G., SLAPAK M., PHILLIPS M., CHAUDRASERKARAN A.K., Mc LEAN Cl.
Function of auxiliary liver allografts.
Surg. Gynecol. Obstet. 1970, 130, 622-635.
- 11 - BENGOCHEA - GONZALEZ E., AWANE Y., REEMTSMA K.
Experimental auxiliary liver homotransplantation.
Arch. of surg. : 1967, 94, 1-7.
- 12 - BERARD PH.
La Transplantation hétérotopique du foie.
1969 Thèse, Lyon.
- 13 - BERTOYE A., MARION P., MIKAELOFF PH., BOLOT J.F.
Essais de traitement de certaines insuffisances hépatiques graves par greffe hépatique temporaire hétérotopique hétérologue (Foie de Babouin).
Lyon Medical, 1969, 222 (33) - 347.
- 14 - BISMUTH H., FRANCO D., HEPP J.
Portal-systemic shunt in hepatic cirrhosis.
Ann. Surg. 1974, 179 (2) 209-218.
- 15 - BISMUTH W.
La transplantation hépatique en 1979.
Le Concours Médical, 1979, 101, 43, 6993-6995.

- 16 - BLAKEMORE A.H., LORD J.W.

The technique of using vitallium tubes in Establishing portacaval shunts for portal hypertension.

Ann. Surg. 1945, 122-476.

- 17 - BLUMGART L.H.

Liver atrophy, hypertrophy and regenerative hyperplasia in the rat : the relevance of blood flow.

Ciba Found. Symp., 1978 (55) : 181-205.

- 18 - BOLLMAN J.L.

The animal with and Eck fistula.

Physiol. Rev. 1961, 41, 607-621.

- 19 - BOUCHET A., CUIILLERET J.

Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle.

Simep Editions 1974 Tome 14, p. 77.

- 20 - BRAASCH J.W., VITO L., NUGENT F.W.

Total pancreatectomy for End-stage chronic pancréatitís.

Ann. Surg. 1978, 188 (3), 317-322.

- 21 - BROELSCH C.E., LEE S., CHARTERS A.C., CHANDLER J.G., GRAMBORT D.E.,
ORLOFF M.J.

Regeneration of liver isografts transplantation in continuity with splanchnic organs.

Surg. Forum. 1974, 25, 394-396.

- 22 - BRUES AM., DRURY D.R., BRUES M.C.

A quantitative study of cell growth in regenerating liver.

Arch. Pathol. 1936 : 22, 658-673.

- 23 - BUCHER N.L.R.

Regeneration of mammalian liver.

Int. Rev. Cytol. 1963, 15, 245-300.

- 24 - BUCHER N.L.R., SWAFFIELD M.N., DITROIA J.E.
The influence of age upon the incorporation of thymidine into
the DNA of regenerating rat liver.
Cancer Res. 1964, 24, 509-512.
- 25 - BUCHER N.L.R.
Experimental aspect of hepatic regeneration.
N. Engl. J. Med. 1967, 277, 686.
- 26 - BUCHER N.L.R., MALT R.A.
The nature of the problem in : Regeneration of liver and kidney.
Little Brocon, Boston, 1971, p.18.
- 27 - BUCHER N.L.R., SWAFFIELD M.W.
Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action
of insulin and glucagon.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1975, 72, 1157-1160.
- 28 - BUCHER N.L.R., WANOS J.R.
Hormone cocktails to stimulate hepatocytes.
N. Engl. J. Med. 1977, 296-, 946.
- 29 - BUCHER N.L.R., PATEL V., COWEN S.
Hormonal factors concerned with liver regeneration.
Cita Fourd. Symp., 1977, 55, 95-107.
- 30 - BURCHELL A.R., ROUSSELOT L.M., PANKE W.F.
A seven-year experience with side-to-side portocaval shunt for
cirrhotic ascites.
Ann. Surg. 1968, 168, 655.
- 31 - BURCHELL A.R., MORENO A.H., PANKE W.F., NEALON T.F.
Hemodynamic variables and prognosis following portocaval shunts.
Surg. Gynecol. Obstet. 1974, 138, 359-369.
- 32 - BURLUI D., RATIN O., MANESCO G., TEJU G.
Arteriolisation portale par la veine ombilicale reperméabilisée.
Presse Med. 1968, 76, 581-582.

33 - BURTON K.

A study of the conditions and mechanisms of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of DNA.

Biochem. J. 1956, 62, 315.

34 - CALNE R.Y., WHITE J.O., YOFFA D.E., MAGINN R.R., BINNS R.M., SAMUEL J.R.
MOLINA J.P.

Observations of orthotopic liver transplantation in the pig.

Brit. Med. J., 1967, 2, 478-480.

35 - CALNE R.Y., WILLIAMS R.

Orthotopic liver transplantation : the first 60 patients.

Brit. Méd. J., 1977, 471-476.

36 - CALNE R.Y.

Hepatic Transplantation

Surgical clinics of Nord America

1978, vol. 58 n° 2, 321-333.

37 - CAROLI J., RIBET A.

Précis de maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires.

Masson, 1975 XV 639 p.

38 - CHABAL J., METAIS B., CHRZANOWSKA M.

Servitudes anatomiques et chirurgicales des hépatectomies majeures chez le chien.

Lyon chir., 1963, 59, 247-257.

39 - CHILD C.G., BARR D., HOLSWADE G.R., HARRISON C.S.

Liver regeneration following portocaval transposition in dogs.

Ann. Surg., 1953, 138, 600-608.

40 - COLLIN J., TAYLOR R.M., JOHNSTON D.

Proceedings : Portal or Systemic venous drainage for pancreatic transplantation.

Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1976, 58, 4, 326.

- 41 - CONN H.O., LINDENMUTH W.W.

Prophylactic porto coval anastomosis
in cirrhotic patients with oesophageal varices.
New Engl. J. Med. 1965, 272 : 1255.

- 42 - CORMAN J.L., PUTMAN C.W., IWATSUKI S., REDEKER A.G., PORTER K.A.,
PETERS R.L., SCHRÖTER G., STARZL T.E.

Liver transplantation : Its Use in chronic active hepatitis
with macronodular Cirrhosis, hepatitis B surface antigen.
Arch. Surg. : 1979, 114, 75-78.

- 43 - CUIILLERET J., VIEVILLE C., DELORE X., AUFRAY Y., CHAVENT B., BARTEILLE M.,
FALCONNET J., GILLY J., GUILLEMAIN G., DESCOTTES J.

Contribution à l'étude des homogreffes duodeno-pancréatiques
chez le chien.
J. Chir. 1967, 93, 177-190.

- 44 - CUSCHIERI A., BAKER P.R., HOLLEY M.P., HANSON C.

Portocaval shunt in the pig.
J. of surg. Res. 1974, 17, 387-396.

- 45 - DAGRADI A., GALANTI G., BREARLEY R.

Regeneration of the liver following multiple resections.
Surgery 1964, 55, 799.

- 46 - DEGRADI A., MARZOLI G.P., GAMBA A., FUSAROLI P., ZANNINI M., RADIN S.

Transplantations expérimentales hépatiques auxiliaires secto-
rielles, totales et en associations pluriviscérales.
Helvetica chirurgica Acta : 1968, 35, 309.

- 47 - DALOZE P., HUGUET C., PORTIER K.A., STARZL T.E.

Auxiliary homotransplantation of the canine liver with the use
of a "reverse" welch technique.
Surgery 1968, 64, 934-939.

- 48 - DELAFOSSE B., BOULETREAU P., MOTIN J.

Physiopathologie de l'encephalopathie dans l'insuffisance
hépatique aigue.
Lyon med. 1977, 238, 225-231.

49 - DRAPANAS T.

Interposition mesocaval shunt for treatment of portal hypertension.
Ann. Surg. 1972, 176 (4), 435-448.

50 - DRAPANAS T., LACECERO J., DOWLING J.B.

Hemodynamics of the interposition mesocaval shunt.
Ann. Surg. 1975, 181, 523-533.

51 - DUBERNARD J.M., TRAEGER J., NEYRA P., TOURAINE J.L., TRANCHANT D.,
BLANC-BRUNAT N.

A New method of preparation of segmental pancreatic grafts for
transplantation : trials in dogs and in man.
Surgery 1978, 84 (5) 633-639.

52 - DUGUAY L.R., ORLOFF M.J.

Regulation of liver regeneration by the pancreas in dogs.
Surg. I ann. 1976, 27 (62), 355-357.

53 - DUGUAY L.R., ORLOFF M.J.

Role of the pancreas in regulation of liver regeneration in dogs.
Surg. Forum 1977, 28, 387-390.

54 - ECK N.V.K.

Concerning ligation of the vena porta.
Voenno Med. Th. St Petersburg 1877, 130, 1
English translation : CHILD, C.G.
Eck's fistula
Surg. Gynecol. Obstet. 1953, 96, 375-376.

55 - ECKHAUSER F.E., KNOL J.A., ARNESON W.A., CHILD C.G.

Pancreatico - portal Dissociation : A canine modèle to evaluate
the hepatic mainten avec effects of partial portal flow diversion
and pancreatic hormone deprivation.
J. Surg. Res., 1979, 26, 157-162.

56 - ELOY R., JAECK D., SCHANG J.C., VANNARETH T., GILLET M., GRENIER J.F.,
MOODY A.J.

Pancreatic transplantation : endocrine function of the grafted
pancreas.
Ann. chir. 1975, 29 (6) 559-569.

- 57 - ERWALD R., HED R., NYGREN A., RÖDJMARK S., WIECHEL K.L.
Comparison of the effect of intràportal and intravenous infusion
of insulin on blood glucose and free fatty acids in peripheral
venous blood of man.
Acta med. Scand. 1974, 195, 351-357.
- 58 - FARIVAR M., WANDS J.R., ISSELBACHER K.J., BUCHER N.L.R.
Effect of insulin and glucagon of fulminant murine hepatitis.
New Engl. J. Med. 1976, 295, 1517.
- 59 - FERGUSON D.J.
Hemodynamics in Surgery for Portal hypertension.
Ann. Surg. 1963, 158, 383.
- 60 - FISHBACH F.C.
A morphological study of regeneration of the liver after partial
removal.
Arch. Pathol. 1929, 7, 955.
- 61 - FISCHER J., FUNOVICS I., AGUIRE A., JAMES J.M., KEANE J.M., WESDORP R.,
YOSHIMURA N., WESTMAN T.
The role of plasma aminoacids in hepatic encephalopathy.
Surgery : 1976, 80, 77-91.
- 62 - FISHER B., RUSS C., FEDOR E., WILDE R., ENGSTROM P., FISHER E.R.
Further experimental observations on animals with arterialized
livers.
Surgery 1955, 38, 181-192.
- 63 - FISHER B., SZUCK P., LEVINE M., FISHER E.R.
A portal blood factor as the hormonal agent in liver regeneration.
Science 1971, 171, 575.
- 64 - FISHER B., FISHER E., LEE S.
Experimental evaluation of liver atrophy and porto caval shunt.
Surg. Gynecol. Obst. 1967, 125, 1253-1258.

- 65 - FISHER B., SZUCH P., LEVINE M., SAFFER E., FISHER E.R.
The Intestine as a Source of Portal blood factor responsible
for liver regeneration.
Surg. Gynecol. Obstet., 1973, 137, 210-214.
- 66 - FISHER J.F., MYERS A., JAMES H.
Ornithine decarboxylase; a defect in liver regeneration following
porto caval shunt.
Surgery, 1971, 70, 182.
- 67 - FISCHER J.E., FUNOVICS J.M., AGUIRRE A., JAMES J.H., KEANE J.M.,
WESDORP R.I.C., YOSHIMURA N., WESTMAN T.
The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy.
Surgery : 1975, 78, 276.
- 68 - FORTNER J.G., KINNE D.W., SHIU M.H., HOWLAND W.S., KIN D.K., CASTRO FL.B.
YEH S.D.J., BENUA R.S., KRUMINS S.
Clinical liver heterotopic (auxiliary) transplantation.
Surgery, 1973, 74 (n° 5), 739-751.
- 69 - FORTNER J.G., YEH S.D.J., KIM D.K., SHIU M.H., KINNE D.W.
The case for and technique of heterotopic liver Grafting.
Transplant. Proceed., 1979, 11 (n° 1), 269-275.
- 70 - FRANCAVILLA A., PORTER K.A., BENICHO J., JONES A.E., STARZL T.E.
Liver Regeneration in dogs.
Morphologie and chemical changes.
J. Surg. Res. 1978, 25, 409.
- 71 - FRITSCH A., FUNOVICS J., GANGL A., HORAK W., GRABBER G., KOHL P.
Die Kontrollierte arterialisation der leber.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 1974, 336, 67-72.
- 72 - GARCEAU A.J., CHALMERS T.C.
The natural history of cirrhosis.
1) Survival with oesophageal varices.
New. Engl. J. Med. 1963, 268-269.

- 73 - GARNIER H., CLOT J.P., BERTRAND M., CAMPLEZ P., KUNLIN A., FORIN J.P.,
LE GOAZIOU F., LEVY R., CORDIER G.
Grefte de foie chez le porc : approche chirurgicale.
C.R. Acad. Sci. 1965, 260 : 5621-5623.
- 74 - GARRET J.C., WOORHEES A.B., SOMMERS S.C.
Renal failure following portasystemic shunt in patients with
cirrhosis of the liver.
Ann. Surg. 1970, 172, 218-225.
- 75 - GERMAIN M.
Etude anatomique et angiographique du système porte extra-
hépatique du chien.
J. Chir., 1976, 111 (n° 4), 517-524.
- 76 - GILES K.W., MYERS A.
An improved diphenylamine method for the estimation of DNA.
Nature 1965, 206; 93.
- 77 - GLINOS A.D.
The effect of regeneration of the growth capacity of rat liver
in vitro.
Anat. Rec. 1949, 103, 456.
- 78 - GLINOS A.D.
The mechanism of liver growth and regeneration.
in the chemical bases of development
1958, pp. 813-839 - Johns Hopkins Press.
- 79 - GOLDSMITH H.S., CASTILLO J.
Direct vascular implantation of liver for hepatic regeneration
after interruption of the portal vein and hepatic artery.
Amer. J. Surg. 1971 (121), 100-104.
- 80 - GOODRICH E.O., WELCH H.F., NEL SON J.A., BEECHER T.S., WELCH C.S.
Homotransplantation of the canine liver.
Surgery 1956, 39 (n° 2), 244-251.

- 81 - GRACE N.D., MUENCH H., CHALMERS T.C.
The present status of shunts for portal hypertension in cirrhosis.
Gastroenterology 1966, 50, 684.
- 82 - GROTH C.G., ARBORGH B., BJORKEN C., SUNDBERG B., LUNDGREN G.
Correction of hyperbilirubinemia in the glucuronyl transferase deficient rat by intraportal hepatocyte transplantation.
Transpl. Proc. 1977, 9, 313.
- 83 - GROTH C.G., COLLSTE H., DREBORG S., HÄKANSSON G., LUNDGREN G., SVENNERHOLM L.
Attempt at enzyme replacement in gaucher disease by renal transplantation.
Acta Paediatr. Scand. 1979, 68, 475-479.
- 84 - HAGIHARA P.F., GRIFFEN W.O.
Homologous heterotopie porcine liver transplantation.
J. Surg. Res., 1975, 19 , n° 2, 89-97.
- 85 - HAHN M., MASSEN O., NENCKI M., PAWLOW J.
Die Eck'sche Fistel Zwischen der Unteren Hohlvene under der Pfortader und Ihre Polgen fur den organismus.
I. Arch. Exp. Path. Pharmakol., 1893, 32, 161.
- 86 - HALGRIMSON C.G., MARCHIORO T.L., FARIS T.D., PORTER K.A., PETERS G.N., STARZL T.E.
Auxiliary liver transplantation : effect of host portocaval shunt.
Arch. Surg., 1966, 93, 107-118.
- 87 - HAND BOOK OF PHYSIOLOGY - SECTION - 2 -
Volume II - p. 1439-1453.
Ed. Am. Phys. Society, 1963.
- 88 - HASSAB M.A.
Gastrooesophageal decongestion and splenectomie in the treatment of oesophageal varices in Bilharzial cirrhosis.
Surgery 1967, 61, 169.

- 89 - HAYS D.N., KOMI N., LAU R.E.
Influence of repeated subtotal hepatic resection on in vitro survival of rat liver cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964, 115, 106.
- 90 - HAYS D.M.
Surgical research aspects of hepatic regeneration.
Surg. Gynecol. Obstet. 1974, 139 : 609-619.
- 91 - HERRMANN T.J., TAYLOR P.D., MARCHIORO T.L., STARZL T.E.
Oxygene and CO₂ content in the splanchnic and nonsplanchnic blood of dogs with porto caval transposition.
Surgery 1966, 60, 1229.
- 92 - HIGGINS E.M., ANDERSON R.M.
Experimental pathology of the liver.
Arch. Pathol. 1931, 12, 186-202.
- 93 - HOUSSIN D., BERTHELOT P., FRANCO D., BISMUTH H.
Heterotopic liver transplantation in End - stage HBS Ag - Positive cirrhosis.
The Lancet, 1980, (10 mai), 990-992.
- 94 - HUBBARD T.B.
Carcinoma of the head of the pancreas : Resection of the portal vein and porto caval shunt.
Ann. Surg. 1958, 147, 935.
- 95 - HUTSON D.G., PEREIRAS R., ZEPPA R., LEVI J.U., SCHIFF E.R., FINK P.
The fate of oesophageal varices following selective distal splenorenal shunt.
Ann. Surg. 1976, 183, 496.
- 96 - IKONOMIDIS M.G.
Le comportement de la pression portale durant la régénération du foie.
Bull. Soc. Int. Chir. 1975, 34, 340-341.

- 97 - INOKUCHI K., KOBAYASHI M., KUSABA A., OGAWA Y., SAKU M., SHIIZAKI T.
New selective decompression of oesophageal varices by a left
gastric venous-caval shunt.
Arch. Surg., 1970, 100, 157.
- 98 - INOKUCHI K., KOBAYASHI M., OGAWAY Y., SAKU M., NAGASUE N., IWAKI A.
Results of left gastric vena caval shunt for oesophageal varices :
Analysis of one hundred clinical cases.
Surgery, 1975 78 (5), 628-636.
- 99 - JACKSON F.C., PERRIN E.B., SMITH A.G., DEGRADI A.E., NADAL H.M.
A clinical investigation of the portocaval shunt. II Survival
analysis of the prophylactic opération.
Amer. J. Surg. 1968, 115 : 22.
- 100 - JOHNSTON D.G., JOHNSON G.A., ALBERTI K.G.
Hepatotropic factors implications for diabetes mellitus.
Ciba Found Symp. 1977 (55), 357-379.
- 101 - JOLLY P., YOUNGER R., FOSTER J.
Hepatic metabolic response to complete and partial portal venous
diversion.
Surg. Gynecol. Obstet., 1965, 121, 795-802.
- 102 - JOHNSON H.A.
Liver regeneration and the "critical mass" hypothesis.
Am. J. Pathol. 1969, 57, 1-15.
- 103 - JOYEUX A.
Suppléance hépatique et hépatectomie élargie.
Etude expérimentale et clinique.
Thèse Montpellier 1976.
- 104 - KASAI M.
Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic
foeto-enterostomy and its modifications.
Progr. pediat. Surg. 1974, 6, 5.

105 - KREUZER W., SCHENK W.G.

Hepatic Hemodynamics in canine cirrhosis after porto caval transposition.

J. Surg. Res. 1972, 3, 113-119.

106 - KREUZER W., SCHWUELLER E.F., SCHENK W.G.

Hemodynamic studies of cirrhosis in the dog.

Surg. Gynecol. Obstet., 1972, 135, 89-93.

107 - LACK L., WERNER I.M.

In vitro absorption of bile salts by small intestine of rats and guinea pigs.

Am. J. Physiol. 1961, 200-313.

108 - LECOMPTE Y., FRANCO D., MARTIN E.D., BISMUTH W.

Liver arterialization with porto caval shunt in the cirrhotic rat.

Surgery, 1974, 75 (2), 161-168.

109 - LEE S., BROELSCH C.H., FLAMANT Y.M., CHANDLER J.E., CHARTERS A.C.,
ORLOFF M.J.

Liver regeneration after portocaval transportation in rats.

Surgery : 1975, 77 (1) 144-149.

110 - LEEVY C.M.

Fatty liver : a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and a review of the literature.

Medicine, 1952, 41, 249-278.

111 - LEFFERT W., ALEXANDER N.M., FALOONA G.

Specific endocrine and hormonal receptor changes associated with liver regeneration in adult rats.

Proc. Natl., Acad., Sci., U.S.A., 1975, 72 : 4033.

112 - LEFFERT H.L., KOCH K.S., RUBALCAVA B.

Present paradoxes in the environmental control of hepatic proliferation.

Cancer Res., 1976, 36, 4250-4255.

- 113 - LEFFERT H.L., KOCH K.S.
Proliferation of hepatocytes.
Ciba Found. Symp., 1977, 55, 61-82.
- 114 - LEFFERT H., KOCH K.
Control of animal cell proliferation.
In : Growth, Nutrition and Metabolism of cells in culture.
Edited by G.H. ROTWBLAT and V.J. CRISTOFALO. Vol. III, p. 226
New York : Academic Press, 1977.
- 115 - LEGER L., MARCENAC N., MATHE G., PATEL J.C., NEVEUX J.Y., CHAPUIS Y.,
LENRIOT J.P., TUBIANA M., LEROY G., LEMAIGRE G., FRENOY P.
Notre Experience de la transplantation hepatique chez l'animal.
Rev. int. Hepat. 1965, 15, 8, 1531.
- 116 - LEGER L., LENRIOT J.P., DUCLOS J.M., LEMAIGRE G.
Bilan de 187 dérivations porto-caves tronculaires.
Analyse statistique des facteurs pronostiques.
Vue d'ensemble des opérés et résultats globaux.
J. Chir. 1974, 108, 31-46.
- 117 - LEGER L., LENRIOT J.P., LEMAIGRE G.
Physiopathology of portal hypertension.
Circulatory néophysiology after porto caval shunt.
in "Major problems in clinical surgery"
W.B. Saunders Company - Philadelphia, 1974, vol. XIV, 165-195.
- 118 - LEGER L., LENRIOT J.P., DUCLOS J.M., LEMAIGRE G.
Bilan de 187 dérivations porto-caves tronculaires.
Analyse statistique des facteurs pronostiques.
Etude comparée des résultats des anastomoses avec et sans
interruption du tronc porte. Discussion.
J. Chir., 1975, 109 (4), 429-450.
- 119 - LEVI J.U., ZEPPA R.
Source of the humoral factor that initiales hepatic regeneration.
Ann. Surg. 1971, 174 (3), 364-370.

- 120 - LEVI J.U., ZEPPA R.

The reponse of normal rat hepatocytes when exposed to humoral regenerating factor.

J. Surg. Res. 1972, 12, 114-119.

- 121 - LILLEHEI R.C., SIMMONS R.L., NAJARIAN J.S., WEIL R., UCHIDA H., RUITZ J.O. KJELLSTRAND C.M., GOETZ F.C.

Pancreatico - duodenal allo transplantation Experimental and clinical experience.

Ann. Surg. 1970, 172, 405-436.

- 122 - LILLY J.R., STARZL T.E.

Liver transplantation in children with biliary atresia and vascular anomalies.

J. Pediat. Surg. 1974, 9, 707.

- 123 - LILLY J.R., ANDERSON K.D., ALTMAN R.P., RANDOLPH J.G.

Split Portal flow in heterotopic hepatic transplantation.

Journal of Pediatric Surg., 1975, 10 (n° 3), 339-347.

- 124 - LORTAT-JACOB J.L., MAILLARD J.N., GIULI R., BENHAMOU J.P., LEANDRI J.

Tentatives expérimentales d'autotransplantation de lobes de foie en position hétérotopique.

Rev. int. hépat. 1965, 15, 8, 1491.

- 125 - LOUIS D.

Etude comparative des anastomoses porto-caves termino-latérales et mésentérico-caves termino latérales.

Public. personnelle 1979 - Institut Pasteur LYON

- 126 - MC CREDIE J.A., DOGGART J.R., WELBOURN R.B.

Total arterialization of the liver.

Brit. J. Surg. 1957, 45, 83-100.

- 127 - MAC CREDIE J.A., DOGGARD J.R., WELBOURNE R.B.

Total arterialization of the liver.

Brit. J. of surg. 1958, 45, 83.

128 - MC DERMOTT W.V.

The techniques of portal - systemic shunt surgery.
Surgery 1965, 57-778.

129 - MAC DERMOTT W.V., MITO M., ACKROYD F.W., COVELLI V.H., EYSKENS E.,
KATAYAMA I.

Partial heterotopic liver homograft in dogs utilizing portal
arterialization.
Ann. Surg. 1967, 165, 20.

130 - MC DERMOTT W.V.

Evaluation of the hemodynamics of portal hypertension in the
selection of patients for shunt surgery.
Ann. Surg., 1972, 176 (4), 449-456.

131 - MC INTYRE N.

Signals for insulin secretion.
Ciba Found. Symp. 1977, 55, 153-160.

132 - MADDEN J.W., GERTMAN P.M., PEACOCK E.E.

Dimethylnitrosamine induced hepatic cirrhosis; a new canine model
of an ancient human disease.
Surgery, 1970, 68, 260-268.

133 - NADISON L.L., UNGER R.H.

The physiological significance of the secretion of endogenous
insulin into the portal circulation.
J. Clin. Invest. 1958, 37, 631-639.

134 - MADSEN A.C., RIKKERS L.F., MOODY F.G., WU J.T.

X Foetoprotein as a marker for hepatic regeneration in the dog.
J. Surg. Res. 1980, 28, 71-76.

135 - MAILLARD J.N., BENHAMOU J.P., RUEFF B.

Arterialization of the liver with portocaval shunt in the treatment
of portal hypertension due to intrahepatic block.
Surgery 1970, 67, 883-890.

- 136 - MAILLARD J.N., RUEFF B., PRANDI D., SICOT C.
Hepatic arterialization and portocaval shunt in hepatic cirrhosis.
Arch. Surg. 1974, 108, 315-320.
- 137 - MAILLARD J.N., FLAMANT Y.M., HAY J.M., CHANOLER J.G.
Selectivity of the distal splenorenal shunt.
Surgery, 1979, 86 (n° 5), 663-671.
- 138 - MAKI T., BLACKBURN G.L., SLAPAK M., MC DERMOTT W.V.
A life supporting heterotopic autotransplant of the canine.
Liver without portal blood.
Surg. Gynecol. obstet. 1973, 136, 951-957.
- 139 - MALLET-GUY M.P., MICHOUPLIER J., BERNARD L., IMBERT J.C., FORAY J.,
LEROY J.
Etude experimentale, le foie restant en place, des transplantations hépatiques supplétives à régime portal.
Mem. Acad. Chir. 1966, 92, 548-553.
- 140 - MALLET-GUY P., CHANELIERE N.
Le processus de régénération après hépatectomie majeure.
Bull. Soc. Int. Chir., 1968, 4, 268-274.
- 141 - MALLET-GUY P., IMBERT J.C., JACQUES R., MALLET-GUY Y.
Analyse expérimentale de la régénération hépatique après hepatectomie majeure et suppression de l'apport sanguin mesaraïque.
Lyon chir. 1969, 65, 346-352.
- 142 - MALLET-GUY P., FEROLDI J., MALLET-GUY Y., de ROISSARD J.P., HEREZ G.
Les lésions hépatiques de l'anastomose porto-cave termino-latérale.
Lyon chir. 1971, 67, 181-192.
- 143 - MANN F.C.
The portal circulation and restoration of liver after partial remoral.
Surgery 1940, 8, 225.

- 144 - MARCHIORO T.L., PORTER K.A., BROWN B.I., FARIS T.D., HERRMANN T.J.,
SUDWEEFS A., STARZL T.E.
The specific influence of nonhepatic splanchnic venous blood
flow on the liver.
Surg. Forum, 1965, 16, 280-282.
- 145 - MARCHIORO T., PORTER K.A., DICKINSON T.C., FARIS T.D., STARZL T.E.
Physiologic requirement for auxiliary liver homotransplantations.
Surg. Gynecol. Obstet., 1965, 121, 17-31.
- 146 - MARCHIORO T., PORTER K.A., BROWN B., OTTE J.B., STARZL T.E.
The effect of partial portocaval transposition on the canine liver.
Surgery, 1967, 61, 723-732.
- 147 - MARION P.
Les obstructions portales.
Sem. Hop. 1953 : 29, 2781.
- 148 - MARION P., LAPEYRE D., RUBET A., PINET F., ESTANOVES S., GEORGE M.
Anastomoses porto-caves réglées sous contrôle manométrique.
Etude angiographique post-opératoire.
Lyon chir., 1971, 67, 257-259.
- 149 - MARION P., DUMURGIER C., VACCA C., GEORGE M.
Traitement de l'encéphalopathie portale par réduction du débit
de la dérivation porto-cave.
Chirurgie 1977, 103, 279-285.
- 150 - MARION P., GEORGE M., VACCA C., VADOT L.
L'Anastomose porto-cave latéro-latérale à débit minimum réglé
pour cirrhose hémorragique. Bases hémodynamiques.
Technique. Résultats.
Lyon chir. 1979, 75(4) 235-243.
- 151 - MARKOWITZ J., LOTTO W., ARCHIBALD J., DOWNIE H.C.
Technique avec effects of portocaval anastomosis (Eck fistula).
Surg. Gynecol. Obstet. 1952, 95, 407-410.

- 152 - MARTIN E.W., MOLNAR J., COOPERMAN M., PACE W.G., THOMFORD N.R.,
CAREY L.C.
Observations on 50 Distal
Splenorenal shunts
Surgery 1978, 84, 379-383.
- 153 - MATAS A.J., SUTHERLAND D.E.R., STEFFES M.W., MAUER S.M., LOWE A.,
SIMMONS R.L., NARAJIAN J.S.
Hepato cellular Transplantation for metabolic deficiencies :
decrease of plasma in gunn rats.
Science 1976, 192, 892.
- 154 - MATZANDER V.
Methodology and clinical results of the pressure adapted arteria-
lization of the liver with porto caval anastomosis.
Chir. Gastroent. : 1975, 9 : 503-510.
- 155 - MAX M.H., PRICE J.B., TAKESHIGE K., VOORHEES J.R.
The role of factors of portal origin in modifying hepatic
regeneration.
J. Of. Surg. Res. : 1972, 12, 120-123.
- 156 - MEHREZ I.O., NABSETH D.C., KEKIS B.P., APOSTOLON K., GOTTLIEB L.S.,
DETERLING R.A.
Homotransplantation of the canine liver, a new technique.
Ann. Surg. 1964, 159, 416.
- 157 - MERCIER J.F.
Traitement chirurgical de l'hypertension portale.
Thèse Dijon 1976.
- 158 - MIKAELOFF PH., DUREAU G., RASSAT J.P., DUBERNARD M., BELLEVILLE J.,
COEUR P., MALLURET J., TRONCHON J., BOHEL J., RICHARD G.B., DESCOTES J.
Notre expérience de la transplantation orthotopique et hétéroto-
pique du foie chez le chien.
R.M.F., 1966, 41 (n° 2), 51-73.

- 159 - MIKKELSEN W.P., EDMONSON H.A., PETERS R.L., REDEKER A.G., REYNOLDS T.B.
Extra and Intrahepatic portal hypertension without cirrhosis
(hepatoportal sclérosis).
Ann. Surg. 1965, 162, 602.
- 160 - MOOLTEN F.L., BUCHER N.L.R.
Regeneration of rat liver; transfer of humoral agent by cross
circulation.
Science, 1967, 158, 272.
- 161 - MOSIMANN R., LOUP P.
La décompression élektive des varices oesophagiennes par
dérivation spléno-rénale distale selon Warren.
J. Chir. 1977, 114 (3), 175-184.
- 162 - MULDER D.G., PLESTED W.G., HANAFEE W.N., MURRAY J.F.
Hepatic circulatory and functional alterations following side to
side portacaval shunt.
Surg. 1966, 59 (6), 923-931.
- 163 - NADAL C.
Controle de la multiplication et de la polyploïdie des hépatocytes
du rat. Etude des perturbations de la régulation physiologique
causées par l'injection de produits irritants.
Wilhelm Roux Archiv. 1970, 166, 136-149.
- 164 - NAYAK N.C., MITAL I., DHAR A., CHOPRA P., DAS P.K.
Increase in serum alpha-fetoprotein level in hepatic regeneration
of the rat. Effects of age and of magnitude of regenerative
activity.
Brit. J. Expe. Pathol. 1975, 56, 113.
- 165 - OWO H., KOJIMA Y., ACKROYD F.W., HIPOWA F.A., BROWN W., DERMOTT W.V.
Longterm results in portarenal transposition in dogs.
Surgery, 1968, 64 (1), 214-225.
- 166 - ORLOFF M.J., LEE S., CHARTERS A.C., GRAMBORT D.E., STORCK L.G., KNOX D.
Long term studies of pancreas transplantation in experimental
diabetes mellitus.
Ann. Surg. 1975, 182, 3, 198-205.

- 167 - OTTE J.B., REYNAERT M., GEUBEL A., LAMBOTTE L., GRIBOMONT B.,
KESTENS P.J.

Etude comparée de l'anastomose porto-cave avec et sans artéri-
lisation de la veine porte.

Acta Gastro-Enterologica Belgica, 1978, 41, 493-521.

- 168 - OZAWA K., KITAMURA O., YAMOOKA Y., MIZUKAMI T., TAKEDA H., TAKASAN H.,
HONJO I.

Role of portal blood on the enhancement of liver mito chondrial
metabolism.

An. J. Surg. 1972, 124, 16.

- 169 - OZAWA K., YAMAOKA Y., NANBU H., HONJO I.

Insulin as the primary factor governing changes in mito chondrial
metabolism leading to liver regeneration and atrophy.

Amer. J. Surg. 1974, 127, 669-674.

- 170 - OZAWA K., YAMADA T., HONJO I.

Role of Insulin as a portal factor in maintaining the viability
of liver.

Ann. Surg. 1974, 180, 5, 716-719.

- 171 - PALMER E.D.

Causes of death among cirrhotic patients following portal
decompression.

J. Amer. Med. Am. 1971, 215, 1646-1648.

- 172 - PANKE W.F., ROUSSELOT L.M., BURCHELL A.R.

A sixteen year experience with end-to-side portocaval shunt for
varical hemorrhage.

Ann. Surg. 1968, 168, 957.

- 173 - PEREZ - TAMAYO T., ROMERO R.

Role of the spleen in regeneration of the liver as experimental
study.

Lab. Invest. 1958, 7, 248.

174 - POIRIER R.A., CAHOW C.H.

Role of the small intestine in liver regeneration.

The Amer. Surgeon, 1974, 40 (n° 10), 555-557.

175 - POUYET M., BERARD PH., RUCKEBUSCH Y., GRIVEL M.L., BOUSQUET G.,
VAUZELLER J.L.

Derivations porto-hépatiques sélectives. Origine pancréatique
du facteur hépatotrophique portal.

Ann. Chir., 1969, 23, 393-402.

176 - POUYET M., BERARD PH., RUCKEBUSCH Y., BADEA G., BAULIEUX J., CRET R.,
TAPISSIER J.R., GRIVEL M.L., COFFY N., LERAT J.L.

50 Transplantations hétérotopiques du foie chez le porc.

Ann. Chir. 1970, 24, 265-282.

177 - POUYET M., BERARD PH., NOEL P., BADEA G., BAULIEUX J., LERAT J.L.,
CRET R., TAPISSIER R., BERARD J.

La Transplantation hétérotopique droite du foie avec portalisa-
tion totale chez le porc.

Ann. Chir. 1971, 25, 265-269.

178 - POUYET M., BERARD PH., LERAT J.L., BAULIEUX J., BADEA G., CRET R.

Technique de transplantation hétérotopique du foie avec hépatec-
tomie totale en un temps chez le porc.

Ann. Chir. 1971, 35, 271-276.

179 - POUYET M., BERARD PH.

Deux cas de transplantation hétérotopique vraie du foie de
Babouin au cours d'hépatites aiguës malignes.

LYON CHIR. 1971, 67, 4, 288-291.

180 - POUYET M., BERARD PH., BAULIEUX J., BERARD J., CRET R., MAGNIN G.

La transplantation hétérotopique droite du foie avec portalisa-
tion totale chez le porc.

LYON CHIR. 1974, 70, 6, 383-387.

181 - POUYET M., TREBOUX M.

Un nouveau montage physiologique pour transplantation hétérotopique
du foie.

LYON CHIR. 1977, 73, 4, 308-309.

- 182 - POUYET M., TREBOUX M., PATRICOT L.M., LESCOEUR W., PEIX J.L., PERRIN JP.
DAUBRICOURT M., ROCHE M.
Mode d'action - du maintien - d'un courant portal dans les dériva-
tions portocaves expérimentales.
LYON Medical, 1977, 237, 10, 755-760.
- 183 - PRICE J.B., VOORHEES A.B., BRITTON R.C.
The role of portal blood in regeneration and function of comple-
tely revascularized partial hepatic auto grafts.
Surgery, 1967, 62, N° 1, 195-203.
- 184 - PRICE J.B., MC CULLOUGH W.M., PETERSON L., BRITTON R.C., VOORHEES A.B.
Effects of portal - systemic shunting on intestinal absorption
in the dog and man.
Surg. Gynecol. Obstet. 1967, 124 : 305.
- 185 - PRICE J.B., VOORHEES A.B., BRITTON R.C.
Operative hemodynamic studies in portal hypertension.
Arch. Surg., 1967, 95, 843-852.
- 186 - PRICE J.B., TAKESHIGE K., PARSA M., VOORHEES A.B.
Characteristics of animals maintained without splanchnic portal
organs.
Surgery, 1971, 70 (5), 768-777.
- 187 - PURRIEL P., ARCOS PEREZ M., MEERHOFF W.
Altérations vasculaires intrahépatiques dans la cirrhose.
La Presse Médicale, 1968, 76, (20), 955-960.
- 188 - QUESADA C., GUIDICELLI H., DUPRE A., LECOEUR J., MEAULLE P.Y.,
PERALTA J.L., GAUTIER R.
Notre expérience des anastomoses mésentérico-caves avec interpo-
sition prothétique.
J. Chir. 1979, 116 (8-9), 493-496.
- 189 - RABES H.M.
Kinetics of hepatocellular proliferation as a function of the
microvascular structure and functional state of the liver.
Ciba found Symp., 1977, 55, 31-53.

- 190 - RANSON J.H., GARCIA-MORAN M., BECKER F., LOCALIO S.A.
Portal inflow and auxiliary hepatic allograft function.
Surg. Gynecol. Obstet. 1972, 135, 769-776.
- 191 - REICHE F.A., RAO N.S., REICHLE R.M., CHANG K.H.Y.
The mechanism of post shunt liver failure.
Surgery 1977, 82, n° 5, 738-749.
- 192 - RESNICK R.H., IBER F.L., ISHIHARA A.M., CHALMERS T.C., ZIMMERMAN H.
A controlled study of the therapeutic portacaval shunt.
Gastroenterology : 1974, 67, 5, 843-857.
- 193 - RESNICK R.H., ATTERBURY C.E., GRACE N.D., CONN H.O.
Controlled clinical trial of distal splenorenal shunt versus
portal systemic shunt.
Gastroenterology 1978, 75, 982.
- 194 - RESTREPO J., WARREN D.
Portal liver blood flow after portocaval shunt, hepatic artery
ligation and 70 per cent hepatectomy.
Ann. Surg. 1962, 156, 719-726.
- 195 - REYNOLDS T.B., HUDSON N.M., MIKKELSON W.P., TURRILL F.L., REDEKER A.G.
Clinical comparison of end-to-side and side-to-side portocaval
shunt.
New Eng. J. Med. 1966, 274 = 706.
- 196 - REYNOLDS T.B.
The role of hemodynamic measurements in portosystemic shunt surgery.
Arch. Surg., 1974, 108, 276-281.
- 197 - RICHMAN R.A., CLAUS T.H., PICKIS S.L., FRIEDMAN D.L.
Hormonal stimulation of DNA synthesis in primary cultures of
adult rat hepatocytes.
Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A., 1976, 73, 3589-3593.
- 198 - RIKKERS L.F., RUDMAN D., GALAMBOS J.T., FULENWIDER J.T., MILLIKAN W.J.,
KUTNER M., SMITH R.B., SALAM A.A., JONES P.J., WARREN W.D.
A Randomized, controlled trial of the Distal Splenorenal Shunt.
Ann. Surg. 1978, 188 (3), 271-280.

- 199 - ROUS P., LARIMORE L.D.

Relation of the portal blood to liver maintenance a demonstration of liver atrophy conditional on compensation.
J. Exp. Med. 1920, 31, 609-632.

- 200 - RUSSEL D.H., SYNEDER S.H.

Amine Synthesis in rapidly growing tissues : ornithine de carboxylase activity in regenerating rat liver, chick embryo and various tumors.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1968, 60, 1420-1427.

- 201 - RUSSELL D.H.

The role of the polyamines, putrescine spermidine and spermine in normal and malignant tissues.
Life Sciences, 1973, 13, 1635-1647.

- 202 - RYAN C.J., BENJAMIN I.S., BLUMGART L.H.

Portocaval transposition in the rat : a new technique and its effects on liver and body weight.
Br. J. Surg., 1974, 61, 224-228.

- 203 - SAETREN H.

A principle of auto-regulation of growth production of organe specific mitose - inhibitors in kidney and liver.
Exp. Cell. Res. 1956, 11, 229-232.

- 204 - SAKAI A.

Humoral factor triggering DNA synthesis after partial hepatectomy in the cat.
Nature, 1970, 228, 1186.

- 205 - SAKAI A., TAWA M., KASHIWABARA H., PFEFFERMANN R., KOUWTZ S.L.

On the origin of the regeneration factor.
Surg. Gynecol., Obst. 1977, 145, 889-894.

- 206 - SALAM A.A., WARREN W.D., LEPAGE J.R., VIAMONTE M.R., HUTSON D., ZEPPA R.

Hemodynamic contrasts between Selective and total portal-systemic decompression.
Ann. Surg. 1971 : 173 (5), 827-844.

- 207 - SCHALM L., SCHULTE M.J., BAX H.R., MIETE M., MANSENS B.J., RODRIGUES PEREIRA A.
The regenerative power of the liver and its reserve capacity for excreting bile.
Lancet, 1952, I, 74.
- 208 - SCHALM L., BAX H.R., MANSENS B.J.
Atrophy of the liver after occlusion of the bile ducts or portal vein, and compensatory hypertrophy of unoccluded portion.
Its clinical importance.
Gastroenterology, 1956, 31 (2), 131.
- 209 - SCHALM L.
Le Principe de compétition fonctionnelle dans les transplantations hépatiques hétérotopiques.
Rev. méd. chir. Mal. Foie, 1968, 5, 175.
- 210 - SCHWARTZ S.I., MORTON J.H., MC GOVERN G.R.
Experimental arterialization of the liver.
Surgery 1961, 49, 611-617.
- 211 - SELLS R.A., CALNE R.Y., HADJINYANAKIS V., MARSHALL V.C.
Glucose and Insulin metabolism after pancreatic transplantation.
Br. med. J. 1972, 3, 678.
- 212 - SERROU B., MICHEL H., GELIS C., SOLASSOL C., PUJOL H., ROMIEU C.
Study of the role of the splanchnic organs in hepatic atrophy for purpose of auxiliary transplantation of the liver.
Ann. Surg., 1974, 180, 274-278.
- 213 - SGRO J.C., CHARTERS C., CHANDLER J.G., GRAMBORT D.E., ORLOFF M.J.
Site of origin of the hepatotrophic portal blood factor involved in liver régénération.
Surg. Forum, 1973, 24, 377-379.
- 214 - SICULAR A., PARONETTO F., KARK A.E., DREILING D.A., BURROWS L., POPPER H.
Rejection of the homotransplanted dog liver in the absence of hepatic insufficiency.
Proc. Soc. Ex. bid. Med. 1963, 112 : 760.

- 215 - SIGEL B., PECHET G., QUE M.Y., MC DONALD R.A.
Tritiated Thymidine autoradiography in the regenerating liver
of the dog.
J. Surg. Res. 1965 : 5, 72.
- 216 - SIGEL B., BALDIA L.B., DUNN M.R., MENDUKE H.
Humeral centrol of liver regeneration.
Surg. Gynecol. Obstet., 1967, 1023-1031.
- 217 - SIGEL B., BALDIA L.B., MENDUKE H., FEIGL P.
Indepence of hyperplastic and hypertrophic responses in liver
Regeneration.
Surg. Gynecol. Obstet. 1967, 125, 95-100.
- 218 - SIGEL B.
The extracellular regulation of liver regeneration.
J. Surg. Res. 1969, 9 (6), 387-394.
- 219 - SLAPAK M., WEXLER M., MIZUMOTO R., LATZINA A., GILES G., MC DERMOTT W.V.
The role of arterial portal and systemic venous blood on regenera-
tion of the canine liver.
Brit. J. Surg. 1970, 57, (5), 392.
- 220 - SMITH G.W., MADDREY W.C., ZUIDEMA G.D.
Portal hypertension as we see it in "Masor Problems in Clinical
Surgery.
W.B. Saunders Company - Philadelphia 1974, vol XIV p. 1 - 35.
- 221 - SOETERS P.B., WEIR G., EBEID A.M., FISCHER J.E.
Insulin, glucagon, portal systemic shunting, and hepatic failure
in the dog.
J. Surg. Res., 1977, 23, 183-188.
- 222 - SPENCE R.K., PERLOFF J.L., BARKER C.F.
The role of the implant site in rat fetal pancreas transplantation.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1977, 23, 352-357.

- 223 - STARZL T.E., SCANLAN W.A., YANOF H.M., THORNTON F.H., WENDEL R.M.,
STEARN B., LAZARUS R.E., MC ALLISTER W., SHOEMAKER W.C.
A comparison of the hypoglycemic effect of insulin with systemic
venous and portal venous administration.
J. Surg. Res. 1963, 36, 293.
- 224 - STARZL T.E., MARCHINO T.L., FARIS T.D.
Liver Transplantation.
Ann. Intern. Med. 64, 1966, 473.
- 225 - STARZL T.E., FRANCAVILLA A., MALGRIMSON C., FRANCAVILLA FR., PORTER K.A.,
BROWN T.H., PUTNAM C.W.
The origin hormonal nature and action of hepatotrophie substan-
ces in portal venous blood.
Surg. gynecol. Obstet., 1973, 137, 179, 199.
- 226 - STARZL T.E., PORTER K.A., PUTNAM C.W.
The effect of diabetis mellitus on portal hepatotrophic factors
in dogs.
Surg. Gynecol. Obstet. 1974, 138, 855-863.
- 227 - STARZL T.E., LEE I.Y., PORTER K.A., PUTNAM C.W.
The influence of portal blood upon lipid metabolism in normal
and diabetic dogs and baboons.
Surg. Gynecol. Obstet., 1975, 140, 381-396.
- 228 - STARZL T.E., PORTER K.A., KASHIWAGI N., LEE I.Y., RUSSEL W.J.I.,
PUTNAM C.W.
The effect of diabetes mellitus on portal blood hepatotrophic
factor in dogs.
Surg. Gynecol. Obstet., 1975, 140, 549-562.
- 229 - STARZL T.E., WATANABE F., PORTER K.A., PUTNAM C.W.
Effects of insulin, glucagon and insulin/glucagon infusions on
liver morphology and all division after complet portocaval shunt
in dogs.
Lancet, 1976, i, 821-825.

- 230 - STARZL T.E., KOEP L.J., HALGRIMSON C.G., HOOD J., SCHROTER G.P.J.,
PORTER K.A., WEIL R.
Fifteen years of clinical liver transplantation.
Gastroenterology, 1979, 77 (n° 2), 375-388.
- 231 - STEINER D.F.
Insulin and the regulation of hepatic biosynthetic activity.
Vitam. Horm. 1966, 24, 1, 61.
- 232 - STEINER D.F.
Insulin today.
Diabetes, 1977, 26, 322-340.
- 233 - SYRAKOS T.P., WIGHT D.G.D., MC MASTER P., MARNI A., ALFANI D.
Damage to the biliary tract during preservation.
Transplantation, 1979, 28, 3, 166-171.
- 234 - TCHOUBROUTSKY G.
How to achieve better diabetic control ? studies with insulin
three times a day.
in Diabetes (Malaisse et Pirard eds) 667-679, Excerpta Medica.
- 235 - TEIXEIRA F., BERGAN J.J.
Auxiliary pancreas allografting.
Arch. Surg. 95, 65-69.
- 236 - TERBLANCHE J., PEACOCK J.H., HOBBS M.B., HUNT A.C., BOWES J., TERRIS E.J.,
PALMER D.B., BLECHER T.E.
Orthotopic liver homotransplantation.
S. Afr. Med. J., 1968, 42, 486-497.
- 237 - TERRIS S., STEINER D.F.
Binding and degradation of I₁₂₅ - Insuline by rat hepatocytes.
J. Biol. Chem. 1975, 250, 8389-98.
- 238 - THOMFORD N.R., SHORTER R.G., HALLENBECK G.A.
Homotransplantation of the canine liver.
Arch. Surg. 1965, 90, 527.

- 239 - TONGENDORFF J., TREBIN R., RUHENSTROTH - BAUER G.
Critique of the "Critical Mass" Hypothesis of the Regeneration
of liver cells.
Am. J. of Patho., 1975, 80, 3, 519-524.
- 240 - TRETBAR L.L., BEVEN E.G., HERMANN R.E.
Homotransplantation of an auxiliary dog liver into the pelvis :
Effect of portocaval shunt in the prevention of liver atrophy.
Surg. Forum 1965, 16, 219.
- 241 - TRETBAR L.L., BEVEN E.G., HERMANN R.E.
The effects of portocaval shunt and portal flow occlusion on
canine auxiliary liver nontransplants.
Surgery, 1967, 61 (n° 5), 733-738.
- 242 - TURCOTTE J.G.
Portal hypertension as I see it in "Major problems in clinical
Surgery.
W.B. saunders Company - Philadelphia 1974, vol. XIV p. 78-120.
- 243 - TYLEN U., SIMERT G., VANG J.
Hemodynamic changes after distal splenorenal shunt studied by
sequential angiography.
Radiology 1976, 121, 585-589.
- 244 - UCHIDA M., MOTSAI G., RUIZ O., LILLENEI R.
Experimental auxiliary liver allotransplantation.
Am. J. Surg. 1970, 119, 138-146.
- 245 - VACCA C.
La dérivation porto-cave latéro - latérale a débit minimum
réglé pour cirrhose hémorragique.
Thèse Lyon 1974.
- 246 - VAN DER HEYDE M.N., VINK M., STOL. H., DICKE H.W., SCHALM S.W.
Heterotopic liver transplantation.
Arch. chir. neerl., 1966, 18, 293.

- 247 - VAN DER HEYDE M.N., SCHALM L.
Auxiliary liver-graft without portal blood.
Brit. J. Surg. 1968, 55, 2, 114-118.
- 248 - VANG J., SIMERT G., HANSSON J.A., THYLEN U., BENGMARK S.
Results of a modified distal splenorenal shunt for portal hypertension.
Ann. Surg. 1977, 185, 224-228.
- 249 - VINEL J.P., CASSIGNEUL J.
Physiopathologie et traitement de l'encéphalopathie hépatique.
Rev. Med. Toulouse 1980, 16, 24-34.
- 250 - WARREN W.D., RESTREPO J.E., RESPESS J.C., MULLER W.H.
The importance of hemodynamic studies in management of portal hypertension.
Ann. Surg., 1963, 158 (3), 387-400.
- 251 - WARREN W.D., ZEPPA R., FOMON J.J.
Selective Trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt.
Ann. Surg. 1967, 166, 437-455.
- 252 - WARREN W.O., RUDMAN D., MILLIKAN W., GALAMBOS J.T., SALAM A.A., SMITH R.B.
The metabolic basis of portasystemic Enee phalopathy and the effect of selective vs non selective shunts.
Ann. Surg., 1974, 180 (n° 4), 573-579.
- 253 - WARREN W.D., SALAM A.A., HUTSON D., ZEPPA R.
Selective distal splenorenal shunt technique and results of operation.
Arch. Surg. 1974, 108, 306-314.
- 254 - WEINBREN K.
The portal blood supply and regeneration of the rat liver.
Brit. J. Exp. Path. 1955, 36, 583.

- 255 - WEINBREN K., STIRLING G.A., WASHINGTON S.L.A., HOOPER S.B., LAUGHLIN J.
Critical cytoplasmic mass and the initiation of the proliferative response in the rat liver.
Br. J. exp. Pathol. 1971, 52, 583-588.
- 256 - WEISBERG H.F., FRIEDMAN A., LEVINE R.
Inactivation or removal of insulin by the liver.
Am. J. Physiol. 1949, 158, 332-336.
- 257 - WEXLER M.J., FARKOUH E.F., FARRER P.A., SLAPAK M., MC LEAN L.D.
Auxiliary liver transplantation : A successful model without portal blood a portocaval shunt.
Ann. Surg., 1972, 175 (3), 357-374.
- 258 - WHIPPLE A.O.
The problem of portal hypertension in relation to the hepatosplenopathies.
Ann. Surg. 1945, 122, 449.
- 259 - WHITTEMORE A.D., KASUYA M., VOORHEES A.B., PRICE J.B.
Hepatic regeneration in the absence of portal viscera.
Surgery, 1975, 77, 3, 419-426.
- 260 - WHITTEMORE A.D., VOORHEES A.B., PRICE J.B.
Hepatic blood flow and pancreatic hormones as modifiers of hepatic regeneration.
Surg. Forum, 1976, 27 (62) : 358-60.
- 261 - WIDRICH W.C., ROBBINS A.H., NABSETH D.C., O'HARA E.T., JOHNSON W.C., LOUGHLIN K.V.
Portal hypertension changes following selective splenorenal shunt surgery.
Radiology 1976, 121, 295-302.
- 262 - VOORHEES A.B., PRICE J.B., BRITTON R.C.
Porto-systemic shunting procedure for portal hypertension.
Twenty-six year experience in adults with cirrhosis of the liver.
Amer. J. Surg. 1970, 119, 501.

263 - YAMADA T., YAMAMOTO M., OZAWA K., HONJO I.

Insulin Requirements for hepatic regeneration following
hepatectomy.

Ann. Surg. 1977, 185 (1), 35-42.

264 - YOUNGER L.R., KING J., STEINER D.F.

Hepatic proliferative response to insuline in severe alloxan
diabetes.

Cancer Res : 1966, 26, 1408.

265 - ZUIDEMA G.O., GAISFORD W.D., ABELL M.R., BRODY T.M., WEILL S.A.,
CHILO C.G.

Segmental portal arterialization of canine liver.

Surgery, 1963, 53, 689-698.

266 - ZUIDEMA G.D., KIRCH M.M.

Hepatic encephalopathy following portal decompression.

Evaluation of end - to side and side - to - side anastomosis.

Amer. Surg : 1965, 31, 567.

